

Aus dem Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG DER
WIRKUNG VON DOPAMIN, NORADRENALIN
UND ORCIPRENALIN AN BEIDEN VENTRIKELN
DES ISOLIERTEN HUNDEHERZENS UND DER
EFFEKTE VON DOPAMIN AM INTAKTEN
VERSUCHSTIER

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Lothar Heidenreich
Stuttgart - Bad Cannstatt

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549022_0031

Aus dem Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin

**VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG DER
WIRKUNG VON DOPAMIN, NORADRENALIN
UND ORCIPRENALIN AN BEIDEN VENTRIKELN
DES ISOLIERTEN HUNDEHERZENS UND DER
EFFEKTE VON DOPAMIN AM INTAKTEN
VERSUCHSTIER**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Lothar Heidenreich

Stuttgart - Bad Cannstatt

Referent: Professor Dr. H. D. Schmidt

Korreferent: Professor Dr. H. L. Thron



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 25. März 1977

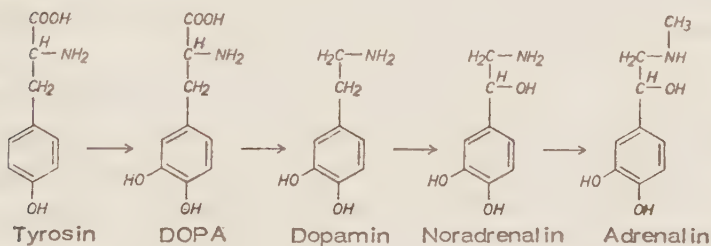
Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. EINLEITUNG	5
2. METHODIK	9
2.1. Versuche am isolierten Herz	9
2.2. Untersuchungen am wachen und narkotisierten intakten Hund	12
3. ERGEBNISSE	14
3.1. Vergleich der hämodynamischen Effekte von Dopamin, Noradrenalin und Orciprenalin am Herz-Lungen-Präparat des Hundes	14
3.2. Vergleich des Verhaltens von rechtem und linkem Ventrikel unter Dopamin, Noradrenalin, Orciprenalin und Ca^{++}	25
3.3. Hämodynamische Effekte von Dopamin am intakten Versuchstier	32
3.3.1. am wachen Hund	32
3.3.2. am narkotisierten Hund mit Parasympathicus-Blockade	34
3.4. Effekte auf Blutgase und Coronarkreislauf	36
3.4.1. Wirkung von Dopamin, Noradrenalin und Orciprenalin auf den arteriellen Sauerstoff-Partialdruck und den Coronarkreislauf am Herz-Lungen-Präparat	36
3.4.2. Effekt von Dopamin auf arteriellen pO_2 und pCO_2 am wachen und am narkotisierten Versuchstier	38
4. DISKUSSION	40
4.1. Effekt von Dopamin am Herz-Lungen-Präparat im Vergleich mit Noradrenalin und Orciprenalin und Effekt von Dopamin am intakten Tier	40
4.2. Effekte von Dopamin, Noradrenalin und Orciprenalin auf Blutgase und Coronarkreislauf	48

4.3.	Die unterschiedliche inotrope Stimulierbarkeit des rechten und linken Ventrikels	50
5.	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	53
6.	ANHANG	55
7.	LITERATUR	56

1. EINLEITUNG

Dopamin (3,4-Dihydroxyphenyläthylamin = Hydroxytyramin), ein Katecholaminderivat, kommt wie Adrenalin und Noradrenalin in den postganglionären Synapsen des sympathischen Nervensystems und in zahlreichen Regionen des Zentralnervensystems, insbesondere des Stammhirns, vor. Es wurde 1959 von BLASCHKO und 1963 von CHIDSEY et al. als biochemische Vorstufe des Noradrenalins identifiziert. Die Biosynthese erfolgt dabei, durch Decarboxylierung der Zwischenstufe Dihydroxyphenylalanin (DOPA), aus Tyrosin. Folgende Reihenfolge der Syntheseschritte wurde von BLASCH-



KO bereits 1939 postuliert, konnte aber erst nach Einführung des radioaktiven Kohlenstoffs (C^{14}) in die Biochemie bewiesen werden. Dopamin ist in der Lage, Noradrenalin in sympathisch innervierten Organen als Transmitter zu ersetzen. THOENEN et al. (1967) konnten dies nach Hemmung der Noradrenalin-Synthese (Blockierung der Dopamin-beta-Hydroxylase) zeigen. Dopamin besitzt also eine sympathicomimetische Eigenwirkung und verursacht nicht, wie die indirekten Sympathicomimetica (z.B. Tyramin), nur eine Freisetzung von Noradrenalin.

Seit Anfang der 60er Jahre werden Untersuchungen mit Dopamin am Hund und am Menschen durchgeführt, doch sind die Ergebnisse z.T. widersprüchlich. So werden im intakten Versuchstier und im Menschen deutliche Inotropiesteigerungen bei weitgehend konstanter Herzfrequenz beobachtet (HORWITZ et al. 1962, MCDONALD et al. 1963, BLACK u. ROLETT 1966, BROOKS et al. 1969, WINTROUB et al. 1969, COBB et al. 1972,

RAMDOHR et al. 1972); und auch am isolierten Herzen finden HOLMES und FOWLER (1962) einen wesentlich schwächeren chronotropen als inotropen Dopamin-Effekt. Andererseits finden ROLETT und BLACK (1966) bei direkter Infusion von Dopamin in die Sinusknoten-Arterie eine positiv chronotrope Dopamin-Wirkung, die, bei 10x höherer Dosierung, der des Noradrenalins entspricht. Um genauere Einblicke in die Wirkungsweise des Dopamins zu erlangen, sollen in vorliegender Untersuchung die Effekte von Dopamin auf cardiale und hämodynamische Funktionen, sowie Blutgase, am Herz-Lungen-Präparat des Hundes untersucht und mit denen bekannter Sympathicomimetica verglichen werden. Dazu werden kumulative Dosis-Wirkungs-Kurven von Dopamin, Noradrenalin und Orciprenalin aufgenommen. Solche vergleichende Untersuchungen kumulativer Dosis-Wirkungs-Beziehungen sind in der Literatur bisher nicht bekannt.

Noradrenalin eignet sich als Vergleichssubstanz deshalb besonders, weil seine Herz-Kreislauf- und Stoffwechsel-Wirkungen im Wesentlichen bekannt sind. Die grundlegenden Arbeiten von v. EULER (1950) am intakten Tier und von GOLLWITZER-MEIER und WITZLEB (1952) am Herz-Lungen-Präparat sowie zahlreiche Untersuchungen aus neuerer Zeit erbrachten eine gute Kenntnis der Noradrenalin-Wirkung (WEST u. RUSHMER (1957), GOLDBERG et al. 1960, WAUD u. KRAYER 1960, KAKO et al. 1963, YURCHAK et al. 1964, MOSS et al. 1966, u.a.). Es stimuliert α -Rezeptoren und die β -Rezeptoren des Herzens (β_1 -Rezeptoren)¹⁾, wirkt also peripher vasokonstriktorisches, am Herzen positiv chronotrop und inotrop.

1) Die cardialen, hämodynamischen und Stoffwechselwirkungen des Noradrenalins und aller anderen Sympathicomimetica werden durch hypothetische α -, β_1 - und β_2 -Rezeptoren vermittelt (AHLQUIST 1948, BARON et al. 1972), welche sich hinsichtlich ihrer Hemmbarkeit durch bestimmte Pharmaka und hinsichtlich des durch sie vermittelten Katecholamin-effektes unterscheiden. α -Rezeptoren vermitteln Kontraktion glatter Muskelzellen (z.B. Vasokonstriktion) und sind durch Ergotamin, Phenoxybenzamin u.a. blockierbar, während β_2 -Rezeptoren Dilatation glatter Muskulatur (z.B. Vasodilatation) vermitteln und durch Propranolol, Dichlorisoproterenol u.a. blockierbar sind. β_1 -Rezeptoren sind die Vermittler der cardialen Katecholamin-Effekte einschließlich Coronargefäßdilatation.

Als dritte Vergleichssubstanz dient in vorliegender Arbeit das in der Klinik meistverwendete Sympathicomimeticum, das Orciprenalin (1-(3',5'-Dihydroxyphenyl)-2-isopropylaminoäthanol). Dieses ist ein reiner β -Rezeptoren-Stimulator, wirkt also ebenfalls positiv chronotrop und inotrop, führt aber im Gegensatz zu Noradrenalin zu peripherer Vasodilatation.

Pharmakologische Untersuchungen, insbesondere Kontraktilitätsmessungen, wurden bisher fast ausschließlich am linken Ventrikel durchgeführt. Messungen am rechten Ventrikel stießen auf Schwierigkeiten, da als Kontraktilitätsparameter meist die maximale intraventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit $dP/dt_{\max}$, oder eine von dieser abgeleitete Größe, verwendet wird. Als Voraussetzung für die Verwendbarkeit dieser Größe als Kontraktilitätsparameter galt, daß der Zeitpunkt des Erreichens von $dP/dt_{\max}$ in die isovolumetrische Kontraktionsphase des jeweiligen Ventrikels fällt. Im linken Ventrikel ist dies bei mittleren Aortendrucken von mehr als 60 mmHg stets der Fall (MORGENSTERN et al. 1970). Im rechten Ventrikel dagegen wird $dP/dt_{\max}$ stets ca. 20 msec nach Pulmonalklappenöffnung in der auxotonen Kontraktionsphase erreicht (HOPPE et al. 1976). Ein korrekter absoluter Wert von $dP/dt_{\max}$ kann hier also nur dann gemessen werden, wenn während des Meßvorgangs künstlich isovolumetrische Kontraktionsbedingungen geschaffen werden, etwa durch kurzfristigen Verschuß der A.pulmonalis mittels eines Ballonkatheters.

In neueren Untersuchungen konnte jedoch gezeigt werden, daß der Absolutwert von $dP/dt_{\max}$ im rechten Ventrikel (unter Kontrollbedingungen um 500 mmHg/sec) unter isovolumetrischen Kontraktionsbedingungen stets um denselben Betrag (ca. 40 mmHg/sec) höher liegt als unter auxotonen, unabhängig vom inotropen Zustand des Herzens (HOPPE et al. 1976). Der dadurch bedingte Fehler bei Bestimmungen der relativen Änderung von $dP/dt_{\max}$ (z.B. unter Pharmakaeinfluß) beträgt nur etwa 10 %. Ein relativer Zuwachs wird unter auxotonen Kontraktionsbedingungen um diesen Prozentsatz zu groß bestimmt. Pharmakologische Effekte auf die Herzkontraktilität können also auch am rechten Ventrikel ohne Schwierigkeiten gemessen werden. Es wäre nun interessant, zu wissen, ob die An-

sprechbarkeit beider Ventrikel gegenüber herzwirksamen Substanzen identisch ist, oder Unterschiede aufweist. Untersuchungen darüber gibt es bisher nicht. Es werden deshalb bei den Versuchen zu vorliegender Arbeit am Herz-Lungen-Präparat Ventrikeldruck, Enddiastolischer Druck, $dP/dt_{\max}$ und Nachbelastung sowohl für den linken als auch für den rechten Ventrikel gemessen.

Um die am isolierten Herzen beobachteten Dopamin-Effekte mit denen am intakten Tier zu vergleichen, werden Dopamin-Infusionen am wachen Hund vorgenommen. Da sich während dieser Versuche Anhaltspunkte für eine gesteigerte Parasympathicus-Aktivität unter Dopamin ergaben, wird ein Teil der Experimente unter Parasympathicus-Blockade in Narkose durchgeführt. Es soll geprüft werden, ob die Dopamin-Wirkung unter diesen Bedingungen verändert wird.

2. METHODIK

2.1. Versuche am isolierten Herz

Die erste Versuchsreihe der vorliegenden Untersuchung wird an 27 Herzen-Präparaten gemischtrassiger Hunde durchgeführt. Das Gewicht der Tiere liegt zwischen 8 und 13 kg. Sie werden mit 20-25 mg/kg KG Pento-barbital i.v. narkotisiert und anschließend mittels einer Starling-Pumpe mit Umgebungsluft beatmet.

Die Isolation des Herzens erfolgt entsprechend der von STARLING angegebenen Methode, modifiziert nach KRAYER. In den rechten Truncus brachiocephalicus und in die Vena cava superior werden Glaskanülen eingebunden, um das arterielle Blutvolumen in den künstlichen Kreislauf umzuleiten bzw. dem rechten Vorhof wieder zuzuführen. Vena azygos, Aorta (hinter dem Abgang der linken Arteria carotis communis) und Vena cava inferior werden abgebunden.

Das Volumen des extracorporalen Kreislaufs beträgt 650 ml und wird vor Versuchsbeginn mit einer 1:1-Mischung aus Blut und Macrodex 6 % aufgefüllt. Das Blut wird unmittelbar vor Versuchsbeginn einem Spenderhund entnommen und heparinisiert. Auch das Versuchstier erhält vor Anschluß des künstlichen Kreislaufs Heparin (500 IE/kg KG).

Als Ersatz für den arteriellen Windkessel in situ dienen im künstlichen Kreislauf zwei luftgefüllte Glaszylinder. Um die in der Systole zu beschleunigende Blutsäule möglichst klein zu halten, ist einer dieser künstlichen Windkessel unmittelbar hinter der arteriellen Glaskanüle (Truncus brachiocephalicus) angebracht.

Der arterielle Mitteldruck kann mittels eines preßluftgepufferten Widerstandes aus weichen Gummischläuchen reguliert werden. Es wird zu Beginn jedes Experiments auf 100 mmHg eingestellt und während des Versuchs, wenn erforderlich, korrigiert.

Über eine Höhenverstellung des venösen Blutreservoirs ist eine Veränderung des venösen Füllungsdruckes und damit des enddiastolischen Ventrikeldruckes möglich. Zusätzlich kann der venöse Rückstrom über eine Dros-

selklemme am venösen Zuflußschlauch zwischen Reservoir und rechtem Vorhof geändert werden. Der Blutspiegel im Reservoir wird zu Beginn jedes Versuchs auf eine Höhe von 25 cm über dem rechten Vorhof eingestellt.

Das Aortenstromvolumen kann mit Hilfe eines in den extracorporalen Kreislauf eingebauten elektromagnetischen Flowmeters kontinuierlich gemessen werden. Mittels obengenannter Drosselklemme wird es nach Isolation des Herzens auf einen Ausgangswert von ca. 80 ml/kg/min eingestellt.

Die Bluttemperatur des Herz-Lungen-Präparates von 38°C regelt während des Versuchs ein Thermostat über einen wassergefüllten Wärmeaustauscher.

Die maximale Temperaturschwankung beträgt $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Während jedes Versuchs werden auf einem Brush-6-Kanal-Schreiber und einem Schwarzer-6-Kanal-Schreiber fortlaufend folgende Meßgrößen registriert: Ventrikeldrucke, dP/dt , Enddiastolische Drucke (alle jeweils für den rechten und linken Ventrikel), Aortenstromvolumen, Herzfrequenz, Aortendruck, Pulmonalisdruk und Zentraler Venendruck. Bei 12 Herz-Lungen-Präparaten wird zusätzlich ein elektromagnetisches Flowmeter um die Pulmonalarterie gelegt und dadurch die kontinuierliche Messung des Herz-Zeit-Volumens und die Ermittlung der Coronardurchblutung (= Herz-Zeit-Volumen minus Aortenstromvolumen) ermöglicht. Für diese Herzen wird auch die Herzleistung (HL) errechnet. Diese errechnet sich aus den gemessenen Größen Pulmonalissstromvolumen (PSV), mittlerem Aortendruck (MP_{ao}) und mittlerem Pulmonalisdruk (MP_{pu}) nach der Formel $HL = PSV (MP_{pu} + MP_{ao})$. Der Einfluß der Beschleunigungsarbeit auf die Herzleistung wird dabei nicht berücksichtigt.

Die Messung der Ventrikeldrucke erfolgt mit zwei Kathetertip-Manometern (Millar Instruments) und Gleichspannungs-Verstärkern. Die Katheter werden durch die linke Arteria carotis bzw. durch die in der Vena cava superior liegende Glaskanüle in den linken bzw. rechten Ventrikel vorgeschoben.

Der Nullpunkt der Kathetertip-Manometer wird vor jedem Versuch im Wasserbad von 38°C bei Atmosphärendruck geeicht.

Die Messung des Aortendruckes, des Zentralen Venendruckes und (bei 6

Herz-Lungen-Präparaten) des linken Vorhofdruckes erfolgt mit NaCl 0,9 %-gefüllten Kunststoffkathetern, welche in den Aortenbogen (via Arteria femoralis), in die thorakale Vena cava (via Vena femoralis) bzw. in den linken Vorhof (via linkes Herzohr) vorgeschoben werden. Die Registrierung des Pulmonalisesdruckes ermöglicht ein dünner, dicht supralvalvulär in die Arteria pulmonalis eingenähter Kunststoffkatheter. Die Umformung der Drucke in elektrische Meßgrößen erfolgt jeweils durch Statham-Druckwandler.

Zwei Differenziervverstärker mit einer oberen Grenzfrequenz von 160 Hz berechnen fortlaufend den ersten Differenzialquotienten der beiden Ventrikeldruckkurven (dP/dt). Da $dP/dt_{\max}$ vom Enddiastolischen Druck abhängig ist, wird dieser in beiden Ventrikeln während jedes Versuchs weitgehend konstant gehalten. Dies gelingt durch Höhenveränderung des venösen Reservoirs und/oder durch Zurückdrehen der Drosselklemme am venösen Zuflußschlauch. Die Registrierung der Enddiastolischen Drucke ermöglichen zwei Begrenzer-Verstärker.

Ein Herzratenmeter mit digitaler Anzeige berechnet kontinuierlich die Herzfrequenz. Das Gerät wird durch die R-Zacken einer bipolaren EKG-Ableitung oder durch die Ventrikeldruckkurve des linken Ventrikels getriggert.

Nach mehrmaliger Bestimmung von Kontrollwerten und Abnahme von Blutproben für Laborbestimmungen erfolgen die Injektionen des zu untersuchenden Sympathicomimeticums bzw. Ca^{++} in den venösen Zuflußschlauch. Der zeitliche Abstand zwischen den Injektionen beträgt jeweils 2 1/2 min, da nach dieser Zeit ein steady-state erreicht wird. Danach klingt die Wirkung der injizierten Substanz nur sehr langsam ab. Die Injektionsdosis wird nach 2 1/2 min jeweils verdoppelt. Auf diese Weise erhält man eine kumulative Dosis-Wirkungs-Beziehung.

Vor Versuchsbeginn und unmittelbar vor jeder zweiten Injektion werden aus dem künstlichen Kreislauf Blutproben für pO_2 - und pCO_2 -Bestimmungen entnommen. Bei einigen der Herzen mit Pulmonalis-Flowmeter wird zusätzlich über das rechte Herzohr ein Katheter in den Sinus coronarius gelegt. Über diesen kann Coronarblut zur Ermittlung des coronarvenösen O_2 -Partialdruckes entnommen werden. Für die letztgenannten Herzen wird auch der Totale Periphere Widerstand des Lungenkreislaufs berechnet.

2.2. Untersuchungen am wachen und narkotisierten intakten Hund

Am intakten Versuchstier werden die Wirkungen von Dopamin auf Hämodynamik und Blutgase untersucht. Drei Hunden (KG 14-20 kg) sind mehrere Wochen vor Beginn der Untersuchungen Carotisschlingen zur arteriellen Sondierung angelegt worden. Im Verlauf mehrerer Wochen sind sie durch Training daran gewöhnt worden, ruhig über 1-2 Stunden auf dem Untersuchungstisch zu liegen.

Zu Beginn des Experiments wird ihnen je eine Braunüle in die Carotisschlinge und die Vena jugularis externa eingeschoben. Eine auf die Carotisschlinge aufgesetzte Dreiwegekanüle gestattet es, wahlweise einen Katheter zur Messung des Aortendruckes oder einen Thermistor zur HZV-Messung in die Aorta einzuführen. Markierungen an Katheter und Thermistor gewährleisten, daß diese jeweils an genau derselben Stelle liegen. Der dritte Hahn der Kanüle dient der Entnahme von arteriellen Blutproben.

Ein durch die Jugularis-Braunüle eingeschobener Kunststoff-Katheter ermöglicht die Messung des Zentralen Venendruckes, die gleichzeitige Dauerinfusion von Dopamin mittels elektrischer Infusionspumpe sowie die Injektion kalter physiologischer NaCl-Lösung zur HZV-Messung. Die Anfangsgeschwindigkeit der Dopamin-Infusion beträgt $2,5 \mu\text{g/kg/min}$. Jeweils in 5-Minuten-Abständen wird die Infusionsgeschwindigkeit verdoppelt, bis zu einer Höchstdosis von $80 \mu\text{g/kg/min}$.

Der Aortendruck und der Zentrale Venendruck werden, wie beim Herz-Lungen-Präparat, durch Statham-Druckwandler gemessen. Ein Brush-6-Kanal-Schreiber und ein Tandberg-4-Kanal-Magnetband zeichnen kontinuierlich arteriellen Druck (phasisch und elektrisch gemittelt), Zentralen Venendruck und Herzfrequenz auf. Die Herzfrequenzbestimmung erfolgt, wie am isolierten Herz, durch ein EKG-getriggertes Herzratenmeter mit digitaler Anzeige.

Das Herz-Zeit-Volumen wird mit der Thermodilutionsmethode, einer Modifikation der Stewart-Hamilton-Indikatorverdünnungsmethode, ermittelt. Vor jeder Erhöhung der Infusionsdosis erfolgen hintereinander drei HZV-Bestimmungen, aus denen der Mittelwert berechnet wird. Das Volumen der pro Messung injizierten kalten Lösung (0,9 %ige NaCl-Lösung, Zimmertempera-

tur) beträgt 8 ml. Die HZV-Werte berechnet ein Digitalrechner (Fa. Fischer, Göttingen) aus dem Verlauf der arteriellen Temperaturkurve nach der Kälteinjektion (über Thermistor gemessen), wobei die Temperaturdifferenz zwischen Blut und Injektionslösung sowie das injizierte Volumen dem Rechner manuell eingegeben werden.

Aus den durch die Carotis-Braunüle entnommenen arteriellen Blutproben werden folgende Laborwerte bestimmt: pO_2 , pCO_2 und pH-Wert.

6 Versuchstiere, bei denen ansonsten genauso verfahren wird wie bei den wachen, werden mit 25 mg/kg KG Pentobarbital narkotisiert. Zusätzlich erhalten sie vor Infusionsbeginn eine Parasympathicus-Blockade durch 6 mg Atropin i.v. Anstatt durch die Arteria carotis werden die Katheter für arterielle Druckmessung und Blutentnahme bei diesen Tieren über die Femoralarterien eingeführt, denn bei ihnen wurden keine Carotis-Schlingen angelegt.

3. ERGEBNISSE

3.1. Vergleich der hämodynamischen Effekte von Dopamin, Noradrenalin und Orciprenalin am Herz-Lungen-Präparat des Hundes

Dopamin besitzt wie die beiden anderen untersuchten Substanzen einen ausgeprägten positiv chronotropen Effekt auf das isolierte Herz. Alle drei Substanzen steigern die Herzfrequenz dosisabhängig bis zu einem Maximalwert zwischen 241 und 247 Schlägen/min (Dop. 247 S/min, Noradr. 242 S/min, Orcipr. 241 S/min). Diese Maximalfrequenzen werden unter Noradrenalin und Orciprenalin bei Dosen zwischen 320 und 640 µg erreicht, während die äquivalente Dosis von Dopamin etwa 4 mal höher, zwischen 1280 und 2560 µg, liegt. Die Kurven für Dopamin sind dementsprechend gegen die Kurven von Noradrenalin und Orciprenalin um 4 Dosisstufen verschoben (Abb. 1). Die Ausgangsfrequenzen liegen infolge des fehlenden Vaguseinflusses beim Herz-Lungen-Präparat höher (Automatiefrequenz des Sinusknotens) als im Ganztier. Sie betragen in vorliegenden Versuchen im Mittel zwischen 151 und 163 S/min (Dop. 151, Noradr. 163, Orcipr. 159). Die Frequenz des isolierten Herzens kann also durch die geprüften Sympathicomimetica um ca. 80 - 90 S/min gesteigert werden.

Die kumulative Dosis-Wirkungs-Kurve für die Herzfrequenz zeigt für Dopamin und Noradrenalin eine sehr ähnliche sigmoide Charakteristik, während die Frequenzkurve des Orciprenalins flacher zu verlaufen scheint. D.h., der positiv chronotrope Effekt setzt unter Orciprenalin schon bei geringerer Äquivalenzdosis (bezogen auf den Maximalwert) ein als unter Dopamin und Noradrenalin. Im mittleren Dosisbereich liegen die Herzfrequenzen unter Orciprenalin signifikant höher als unter Dopamin (10/40 und 20/80 µg: $p < 0,02$, 40/160 µg: $p < 0,05$) und Noradrenalin (20/80 µg: $p < 0,05$, 40/160 µg: $p < 0,01$, 80/320 µg: $p < 0,02$). Die Streubreite der maximal erreichten Herzfrequenzen ist im Vergleich zu derjenigen anderer gemessener Größen auffallend klein. Die Frequenz von 250 S/min wird nur selten überschritten.

Alle drei Substanzen bewirken eine erhebliche Zunahme der maximalen in-

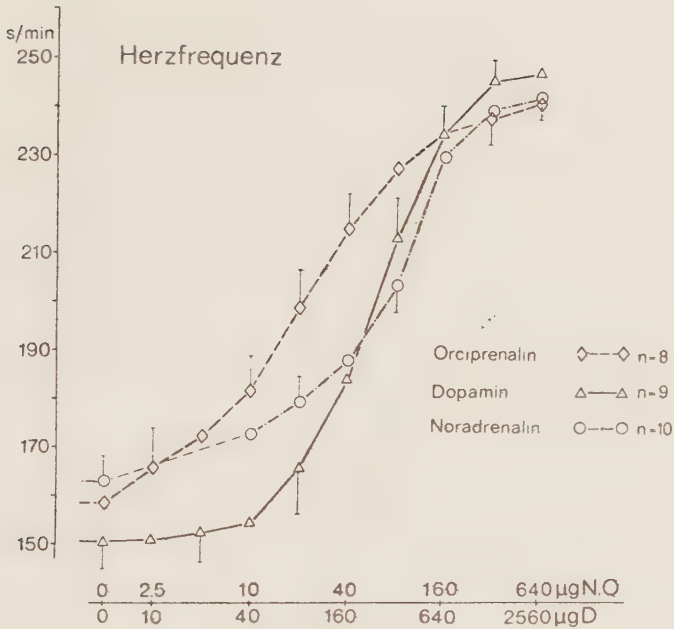


Abb. 1: Kumulative Dosis-Wirkungs-Kurven der chronotropen Wirkung von Dopamin, Noradrenalin und Orciprenalin auf das isolierte Hundeherz. Alle drei Substanzen bewirken einen Herzfrequenz-Anstieg um ca. 80 Schläge/min. Um den gleichen chronotropen Effekt zu erzielen, muß von Dopamin eine 4 mal höhere Dosis appliziert werden.

Diese und alle folgenden Abbildungen mit Standardabweichung des Mittelwertes (standard error of the mean = SEM).

traventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit $dP/dt_{\max}$ $\cdot dP/dt_{\max}$ des linken Ventrikels steigt unter Dopamin um durchschnittlich 348 %, unter Noradrenalin um 387 % und unter Orciprenalin um 441 %. Die mittleren absoluten Kontrollwerte betragen 2042 mmHg/sec (Dop.), 1991 mmHg/sec (Noradr.) und 1837 mmHg/sec (Orcipr.). $dP/dt_{\max}$ des rechten Ventrikels nimmt um durchschnittlich 700 % unter Dopamin, um 778 % unter Noradrenalin und um 847 % unter Orciprenalin zu (Abb. 2 u. 3). Die Kontrollwerte sind im Mittel 581 mmHg/sec (Dop.), 501 mmHg/sec (Noradr.) und 455 mmHg/sec (Orcipr.). Für die Maximalwerte der durch die einzelnen Substanzen in jeweils einem Ventrikel erreichten Steigerungen von $dP/dt_{\max}$ ergeben sich bei der vorliegenden Versuchszahl von insgesamt 27 Herz-Lungen-Präparaten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Enddiastolischen Drucke können während der Versuche trotz Erhöhung des venösen Blutspiegels nicht vollständig konstant gehalten werden. Sie sinken aber nur geringfügig und bei allen drei Pharmaka um etwa den selben Betrag ab, im linken Ventrikel von 6-7 mmHg auf ca. 3 mmHg, im rechten Ventrikel von ca. 4 mmHg auf ca. 22 mmHg (für Noradrenalin auf ca. 4 mmHg) (Abb. 2).

Ein ähnliches Verhalten wie $dP/dt_{\max}$ zeigt der intraventrikuläre Spitzendruck $P_{\max}$ (Abb. 4). Alle drei Substanzen steigern $P_{\max}$ dosisabhängig, Dopamin im rechten Ventrikel im Mittel etwas schwächer. Der Zuwachs von $P_{\max}$ im linken Ventrikel beträgt unter Dopamin 39 %, unter Noradrenalin 61 % und unter Orciprenalin 68 %. Im rechten Ventrikel werden Steigerungen um durchschnittlich 196 % nach Dopamin, um 248 % nach Noradrenalin und um 253 % nach Orciprenalin gemessen. Die stimulierende Wirkung von Noradrenalin und Orciprenalin auf den ventrikulären Spitzendruck des rechten Ventrikels ist also identisch, während diejenige des Dopamins etwas schwächer zu sein scheint. Der Unterschied ist zwischen Dopamin und Noradrenalin aber nur für die Dosisstufen 160/640¹⁾ μg ($p < 0,0125$) und 320/1280 μg ($p < 0,05$), zwischen Dopamin und Orciprenalin für die Dosen bis zu 160/640¹⁾ μg statistisch signifikant (2,5/10 μg : $p < 0,025$,

1) Noradrenalin/Dopamin bzw. Orciprenalin/Dopamin.

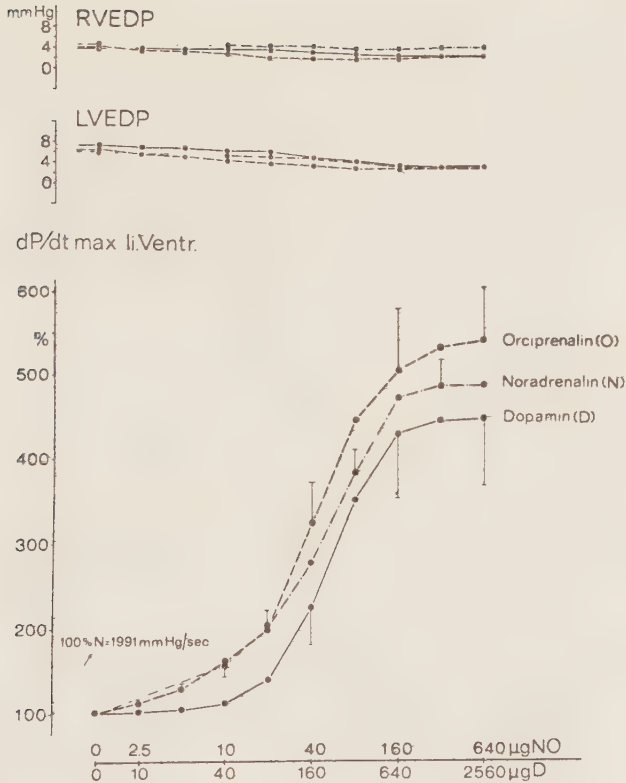


Abb. 2 Einfluß von Dopamin, Noradrenalin und Orciprenalin auf
u. 3: dP/dt_{max} des linken und rechten Ventrikels. Der dP/dt_{max} -Anstieg ist unter allen drei Substanzen etwa gleich groß. Zur Erreichung des Maximalwertes muß auch hier eine 4 mal höhere Dopamin-Dosis, im Vergleich zur Noradrenalin- bzw. Orciprenalin-Dosis, appliziert werden. Die Enddiastolischen Drücke (RVEDP u. LVEDP) sinken nur geringfügig ab.

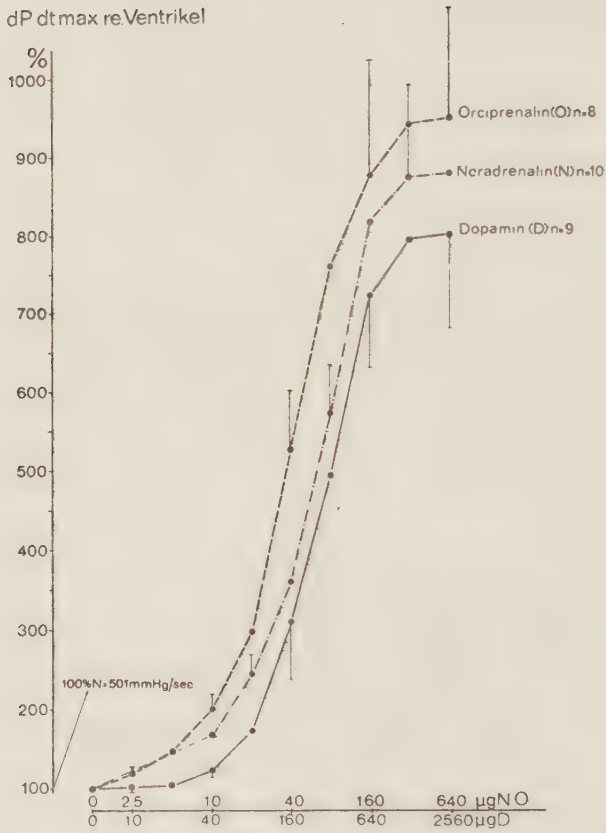


Abb. 3: Legende siehe Seite 17.

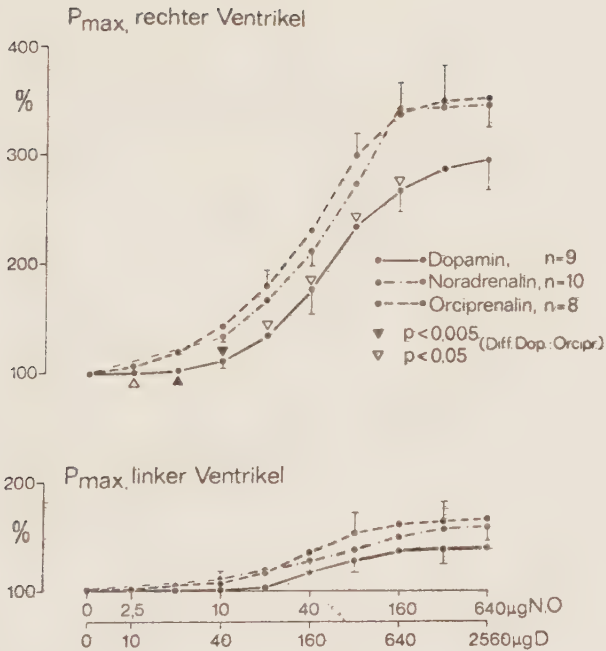


Abb. 4: Einfluß von Dopamin, Noradrenalin und Orciprenalin auf den ventrikulären Spitzendruck ($P_{\max}$). Ein signifikanter Unterschied besteht lediglich im rechten Ventrikel im unteren Dosisbereich zwischen Dopamin und den beiden anderen Testsubstanzen.

5/20 μg : $p < 0,0025$, 10/40 μg : $p < 0,005$, 20/80 μg : $p < 0,05$, 40/160 μg : $p < 0,05$, 80/320 μg und 160/640 μg : $p < 0,025$).

P_{max} des linken Ventrikels liegt vor Versuchsbeginn im Mittel bei 137 (Dop.), 131 (Noradr.), bzw. 130 mmHg (Orcipr.), im rechten Ventrikel dagegen bei 35 (Dop.) und 30 mmHg (Noradr. und Orcipr.).

Das Aortenstromvolumen wird durch alle drei Sympathicomimetica in etwa demselben Maß erhöht (Abb. 5). Die stärkste Zunahme wird schon bei den Dosisstufen 80/320 und 160/640 μg erreicht. Bei höherer Dosierung nimmt das Aortenstromvolumen wieder leicht ab. Es steigt unter Dopamin im Mittel um maximal 99 % (Kontrollwert im Mittel 648 ml/min), unter Noradrenalin um maximal 91 % (Kontrollwert 638 ml/min) und unter Orciprenalin um maximal 101 % (Kontrollwert 662 ml/min).

Abb. 6 zeigt die Wirkungs-Charakteristik der drei untersuchten Substanzen am Beispiel des dP/dt_{max} . Dabei sind die Ausgangswerte gleich Null gesetzt, die Maximalwerte bei höchster Dosierung gleich 100 %. Die Werte zwischen 0 und 100 % geben die Änderung des dP/dt_{max} bei der jeweiligen Dosierung in Prozent der erreichten Maximalwerte an (Änderungsprozent). Für die Wirkungs-Charakteristik des linken Ventrikels ergeben sich zwischen Noradrenalin und Orciprenalin keine Unterschiede. Der inotrope Effekt des Dopamins setzt jedoch erst bei einer im Vergleich zu Noradrenalin und Orciprenalin höheren Dosisstufe ein. Die Kurven von Dopamin liegen im unteren Dosisbereich deutlich unter denen von Noradrenalin und Orciprenalin. bei der vorliegenden Verschiebung der Dopamin-Kurven gegen diejenigen von Noradrenalin und Orciprenalin um 4 Dosisseinheiten sind die Kurven aller drei Substanzen im oberen, rechten Kurvenabschnitt fast deckungsgleich. Die Äquivalenzdosis von Dopamin beträgt also genau das 4-fache der Noradrenalin- bzw. Orciprenalin-Dosis. Der Unterschied zwischen Dopamin und den beiden anderen Sympathicomimetica im unteren Dosisbereich ist bis zur Dosisstufe 20/80 μg signifikant (Diff. Dop./Noradr.:

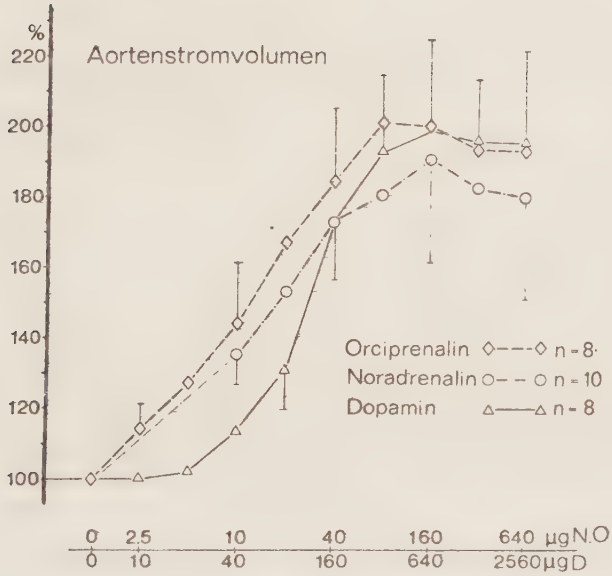


Abb. 5: Effekt der drei Sympathicomimetica auf das Aortenstromvolumen am Herz-Lungen-Präparat. Die maximale Steigerung beträgt unter allen drei Substanzen 90-100 %. Das Maximum wird bereits bei den Dosisstufen 80/320 und 160/640 μg erreicht.

Wirkungs-Charakteristik von Dopamin, Noradrenalin und Orciprenalin am Beispiel von $dP/dt \max$

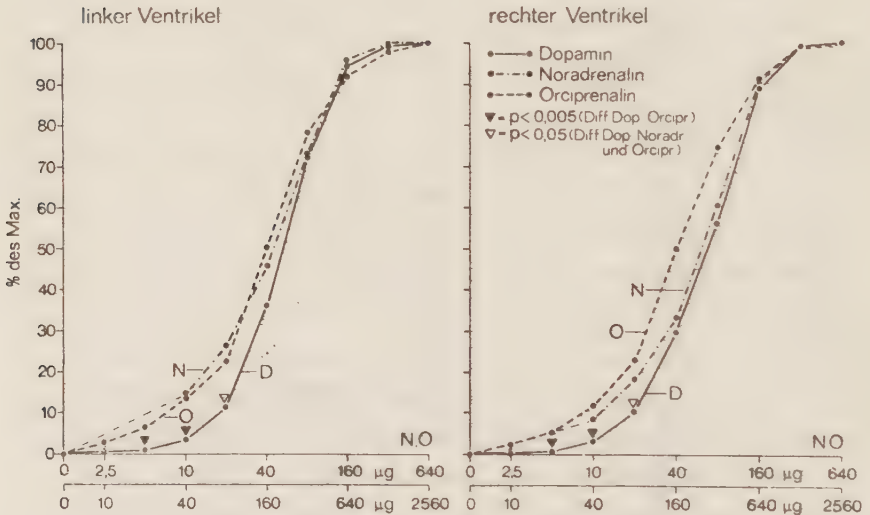


Abb. 6: Vergleich der Charakteristik der Inotropie-Zunahme unter Dopamin, Noradrenalin und Orciprenalin. Der Maximaleffekt ist jeweils gleich 100 % gesetzt. Die Kurven für Dopamin liegen im unteren Dosisbereich deutlich unter denen von Noradrenalin und Orciprenalin. Der inotrope Effekt des Dopamins setzt also erst bei einer, im Vergleich zu Noradrenalin und Orciprenalin, höheren Äquivalenzdosis ein. Der Maximalwert wird unter allen drei Substanzen bei derselben Dosisstufe erreicht.

$p < 0,0025$ bei 10/40 μg bzw. $p < 0,00125$ bei 20/80 μg ; Diff. Dop./Orcipr.: $p < 0,02$ bei 2,5/10 μg , $p < 0,005$ bei 5/20 μg , $p < 0,0025$ bei 10/40 μg und $p < 0,05$ bei 20/80 μg).

Auch der rechte Ventrikel reagiert im unteren Dosisbereich auf Dopamin erst bei höheren Äquivalenzdosis-Stufen als auf Noradrenalin und Orciprenalin. Die Unterschiede sind auch hier signifikant (Diff. Dop./Orcipr.: $p < 0,001$ für 2,5/10, 5/20 und 10/40 μg , $p < 0,025$ für 20/80 μg ; Diff. Dop./Noradr.: $p < 0,01$ für 10/40 μg). Die Änderungsprozente für Orciprenalin liegen im mittleren Kurvenabschnitt etwas höher als die für Noradrenalin und Dopamin. Der Unterschied ist aber nicht signifikant.

Der Einfluß von Dopamin und Noradrenalin auf die Herzleistung ist in Abb. 7 dargestellt. Dopamin steigert die Herzleistung bei höchster Dosierung um durchschnittlich 322 % (mittlerer absoluter Kontrollwert 19,1 m.p./sec), Noradrenalin um 223 % (Kontrollwert 17,8 m.p./sec). Bei der vorliegenden Versuchszahl von jeweils 5 Herz-Lungen-Präparaten ist die Differenz nicht signifikant. Die Herzleistungs-Kurve des Dopamins ist im Vergleich zu der des Noradrenalins auffallend weit rechtsverschoben. Das Maximum der Herzleistung wird unter Dopamin erst bei 1280 μg erreicht, unter Noradrenalin jedoch schon bei 160 μg . Die übliche Äquivalenzdosis für Dopamin ergab sich bisher als 4 mal so hoch wie die Noradrenalin-Dosis (s.o.). Die Äquivalenzdosis des Dopamins in bezug auf die Herzleistung wäre aber ca. 8 mal so groß wie die Noradrenalin-Dosis.

Der Totale Periphere Widerstand des Lungenkreislaufs verhält sich unter Dopamin und Noradrenalin qualitativ ähnlich (Abb. 8). Bis zur Dosis von 80 μg unter Dopamin und bis zu 40 μg unter Noradrenalin nimmt der pulmonale Gefäßwiderstand bei beiden Substanzen ab. Oberhalb 80 bzw. 40 μg steigt er wieder an und übersteigt bei Dopamindosen von 640, 1280 und 2560 μg sogar den Ausgangswert. Der initiale Abfall des pulmonalen Gefäßwiderstandes ist unter Noradrenalin ausgeprägter als unter Dopamin. Unter Dopamin beträgt er im Mittel 8 %, unter Noradrenalin jedoch 19 %. Bei den Äquivalenzdosen 5/20 und 10/40 μg ist der Unterschied signifikant ($p < 0,05$). Der mittlere Kontrollwert liegt für Dopamin bei 1004 dyn·sec/cm⁵, für Noradrenalin bei 1659 dyn·sec/cm⁵.

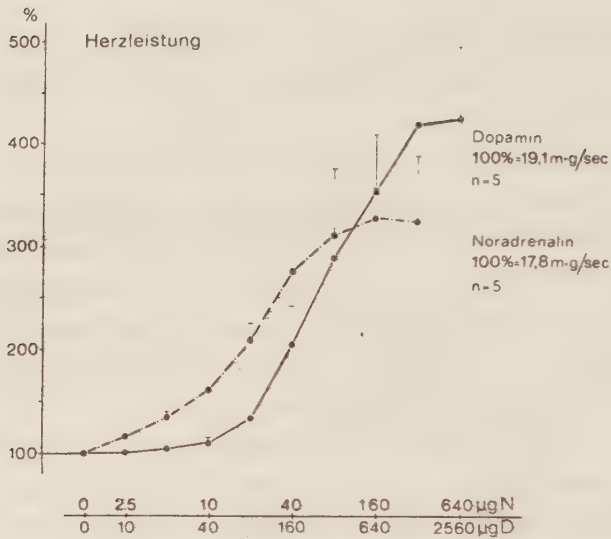


Abb. 7: Zunahme der Herzleistung unter Dopamin und Noradrenalin. Die maximale Leistungssteigerung wird unter Dopamin erst bei einer im Vergleich zu Noradrenalin höheren Dosisstufe erreicht. Die Maxima sind nicht signifikant unterschiedlich.

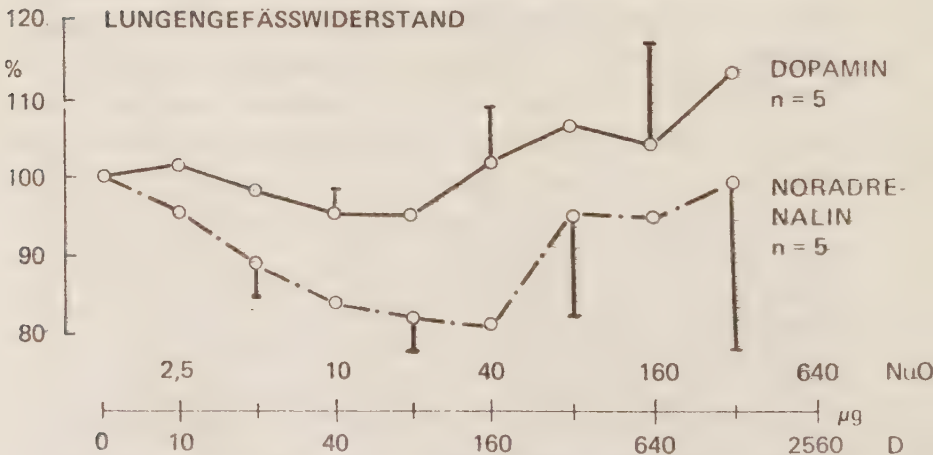


Abb. 8: Verhalten des Lungengefäßwiderstandes unter Dopamin und Noradrenalin. Beide Substanzen bewirken bei niedriger und mittlerer Dosis eine Abnahme, bei höherer Dosierung eine Zunahme des Lungengefäßwiderstandes.

3.2. Vergleich des Verhaltens von rechtem und linkem Ventrikel unter Dopamin, Noradrenalin, Orciprenalin und Ca^{++}

Beim Vergleich der inotropen Wirkung der untersuchten Sympathicomimetica an beiden Ventrikeln zeigt sich, daß die Kontraktilität des rechten Herzens (Parameter: $\text{dP}/\text{dt}_{\text{max}}$) durch Dopamin, Noradrenalin und Orciprenalin hochsignifikant stärker gesteigert wird als die des linken Ventrikels (Abb. 9). Das Verhältnis des maximalen prozentualen Zuwachses von $\text{dP}/\text{dt}_{\text{max}}$ zwischen rechtem und linkem Ventrikel beträgt für Dopamin 700 %/348 %, für Noradrenalin 778 %/387 % und für Orciprenalin 847 %/441 %. Die Unterschiede sind bei Dopamin ab einer Dosis von 320 μg , bei Noradrenalin ab 40 μg und bei Orciprenalin ab 10 μg hochsignifikant ($p < 0,01$). Die Größe der Differenz zwischen beiden Ventrikeln ist also bei allen drei Substanzen gleich groß. Beurteilt an $\text{dP}/\text{dt}_{\text{max}}$, läßt sich der rechte Ventrikel durch Dopamin und Noradrenalin im Mittel 2,0 mal, durch Orciprenalin 1,9 mal stärker stimulieren als der linke.

Abb. 10 zeigt das Verhalten der Ventrikeldrucke rechts und links nach adrenerger Stimulation. Auch P_{max} nimmt im rechten Ventrikel hochsignifikant stärker zu als im linken. Das Verhältnis der erreichten Steigerungen von P_{max} des rechten Ventrikels zu denen des linken Ventrikels beträgt für Dopamin 196 %/39 %, für Noradrenalin 248 %/61 % und für Orciprenalin 253 %/68 %. Für Dopamin ist die Differenz ab 160 μg , für Noradrenalin ab 20 μg und für Orciprenalin ab 40 μg hochsignifikant ($p < 0,01$). P_{max} läßt sich im rechten Ventrikel also durch Dopamin 5,0 mal, durch Noradrenalin 4,1 mal und durch Orciprenalin 3,7 mal stärker steigern als im linken.

Die Enddiastolischen Drucke sinken während der Versuche im linken Ventrikel um etwa 3-4 mmHg ab (s. Abb. 2), im rechten Ventrikel dagegen nur um 1-2 mmHg. Das unterschiedliche Verhalten beider Ventrikel zeigt sich aber auch bei völliger Konstanz der Enddiastolischen Drucke, wodurch deren Einfluß auf $\text{dP}/\text{dt}_{\text{max}}$ und P_{max} (Frank-Starling-Mechanismus) ausgeschaltet wird. Abb. 11 zeigt einen Einzelversuch, bei dem dies gelungen ist. Dopamin steigert hier $\text{dP}/\text{dt}_{\text{max}}$ rechts um 810 %, links jedoch nur um 490 %. Die Veränderung der Nachbelastung beider Ventrikel ergibt

dP/dt max, linker u. rechter Ventrikel

▽-p<0.05
▼-p<0.01

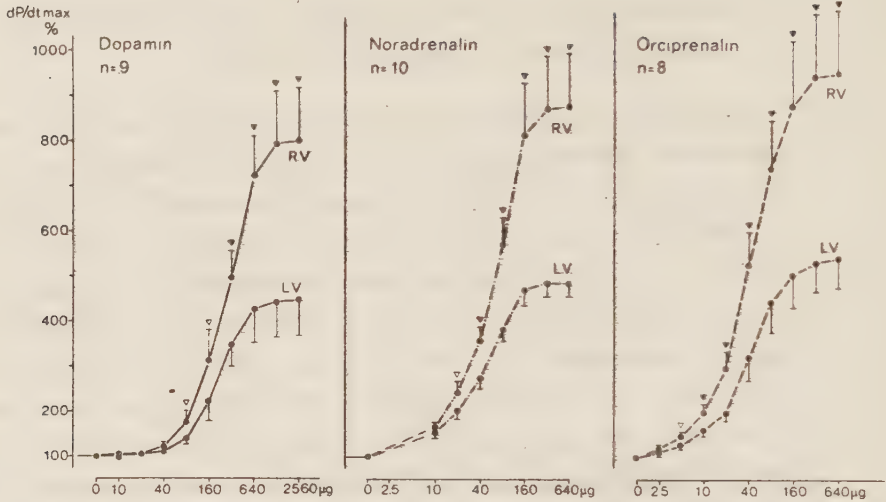


Abb. 9: Vergleich der dP/dt_{max}-Zunahme in rechtem und linkem Ventrikel unter Dopamin, Noradrenalin und Orciprenalin. Die prozentuale Inotropie-Zunahme ist im rechten Ventrikel jeweils etwa doppelt so groß wie im linken. Die Differenzen sind hochsignifikant.

P_{max} linker u. rechter Ventrikel

▽-p<0.05
▼-p<0.01

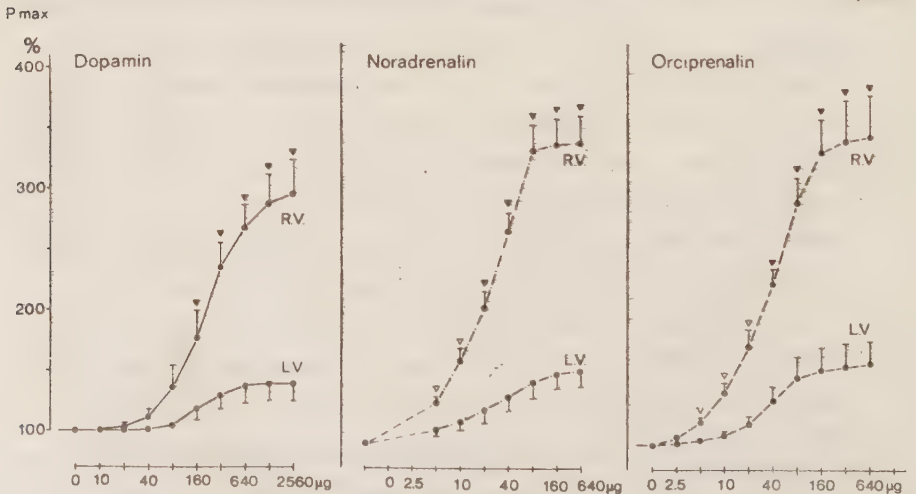


Abb. 10: Vergleich der Steigerungen der ventrikulären Spitzendrücke im rechten und linken Ventrikel unter Dopamin, Noradrenalin und Orciprenalin. Die prozentuale P_{max}-Zunahme beträgt im rechten Ventrikel jeweils etwa den 4-fachen Wert der im linken erreichten.

HLP 7.8.
dP/dt max

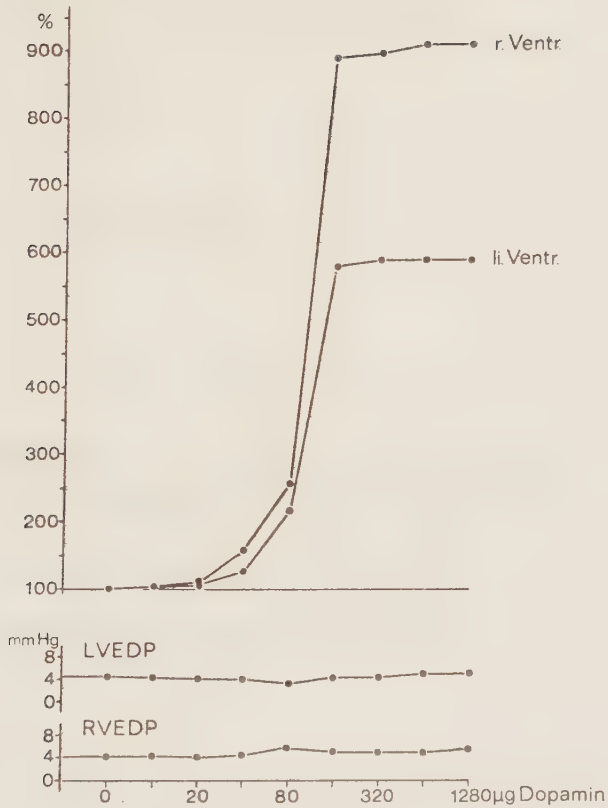


Abb. 11: Einzelbeispiel der dP/dt_{max} -Steigerung in beiden Ventrikeln unter Dopamin bei völlig konstant gehaltenen Enddiastolischen Drucken (LVEDP u. RVEDP). Auch in diesem Fall ist die prozentuale Kontraktilitäts-Zunahme im rechten Ventrikel fast doppelt so groß wie im linken.

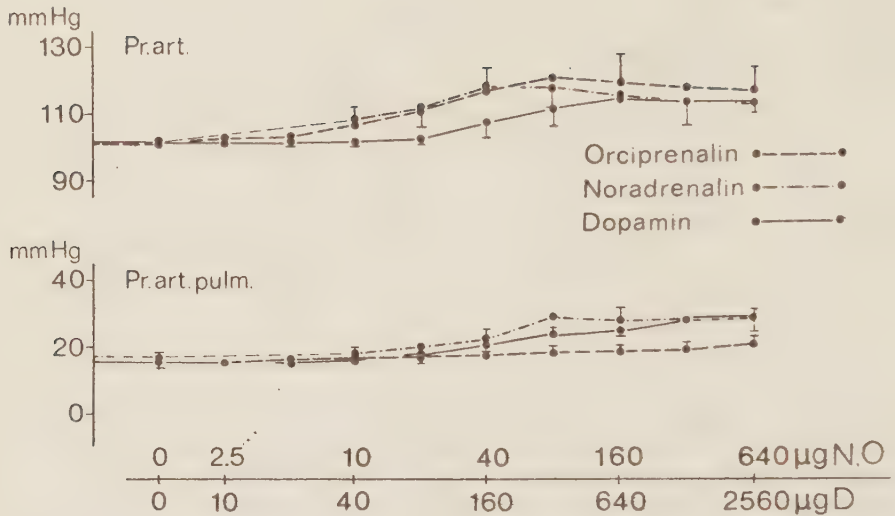


Abb. 12: Verhalten von mittlerem Aortendruck (Pr.art.) und mittlerem Pulmonalisdruk (Pr.art.pulm.) während der Dopamin-, Noradrenalin- und Orciprenalin-Applikationen im Herz-Lungen-Präparat. Die Druckanstiege in Aorta und A.pulmonalis können in engen Grenzen gehalten werden, so daß sich die Nachbelastung der Ventrikel nur geringfügig ändert.

sich aus dem Verhalten von mittlerem Aortendruck und mittlerem Pulmonalisdruk (Abb. 12). Der Aortendruck konnte in relativ engen Grenzen konstant gehalten werden. Unter Dopamin und Noradrenalin steigt er durchschnittlich um maximal 12 mmHg, unter Orciprenalin um 16 mmHg. Die Ausgangswerte liegen zwischen 101 und 102 mmHg. Der Pulmonalisdruk steigt unter Dopamin im Mittel um 14 mmHg, unter Noradrenalin um 13 mmHg und unter Orciprenalin um 6 mmHg an. Die Kontrollwerte liegen zwischen 15 und 17 mmHg (Dop. 16, Noradr. 17, Orcipr. 15).

Abb. 13 zeigt eine Originalregistrierung von dP/dt , Enddiastolischem Ventrikeldruck (EDP) und Ventrikeldruck des rechten Ventrikels, ferner den phasisch registrierten Pulmonalarteriendruck. In der Kontrollperiode (linker

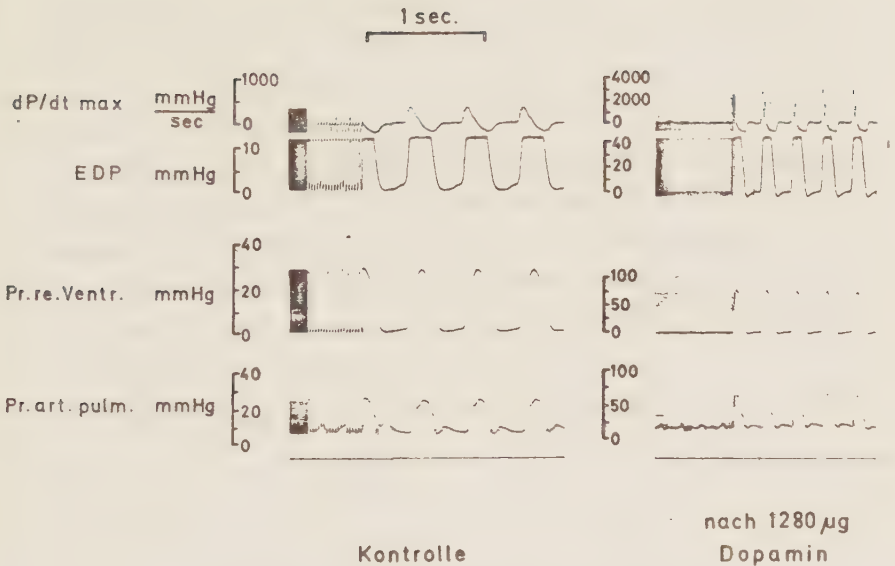


Abb. 13: Originalregistrierung von dP/dt , Enddiastolischem Druck (EDP) und Ventrikeldruck (Pr.re.Ventr.) des rechten Ventrikels sowie des Pulmonaldruckes (Pr.art.pulm.) während eines Dopamin-Versuches. Der EDP bleibt weitgehend konstant. Die unter Kontrollbedingungen typischerweise abgerundete Form von dP/dt_{max} hat unter 1280 µg Dopamin eine schmale und spitze Form angenommen.

Teil der Abb.) liegt dP/dt_{max} bei 500 mmHg/sec. Die Kurve zeigt die für den unbeeinflussten rechten Ventrikel typische abgerundete Form des dP/dt_{max} . Der Enddiastolische Druck liegt in diesem Versuch bei 3 mmHg. Der systolische Ventrikeldruck erreicht, ebenso wie der systolische Pulmonaldruck, etwa 30 mmHg. Der rechte Teil der Abbildung zeigt dieselbe Registrierung nach der Sättigungsdosis von 1280 µg Dopamin. dP/dt_{max} beträgt jetzt ca. 3000 mmHg/sec und die dP/dt_{max} -Kurve hat eine typische schmale und spitze Form angenommen. Der Enddiastolische Druck wurde weitestgehend konstant gehalten. Der systolische Ventrikeldruck erreicht jetzt ca. 75 mmHg, wie auch der systolische Pulmonaldruck. Die

Systolendauer hat sich, stärker als die Diastolendauer, auf etwa die Hälfte verringert. Der diastolische Pulmonalisdruk hat sich von ca. 10 mmHg auf 20 mmHg erhöht.

Um zu prüfen, ob die unterschiedliche inotrope Stimulierbarkeit von rechtem und linkem Ventrikel spezifisch für Sympathicomimetica ist, werden an 4 Herz-Lungen-Präparaten kumulative Dosis-Wirkungs-Kurven für Ca^{++} -Ionen aufgenommen (Abb. 14). Es zeigt sich, daß auch unter Ca^{++} die inotrope Antwort des rechten Ventrikels stärker ist als die des linken. Die durchschnittlichen Maximalwerte des linken Ventrikels liegen für $\text{dP/dt}_{\text{max}}$ um 202 %, für P_{max} um 30 % über den Ausgangswerten, die des rechten Ventrikels um 308 % für $\text{dP/dt}_{\text{max}}$ und um 111 % für P_{max} . Die Differenz

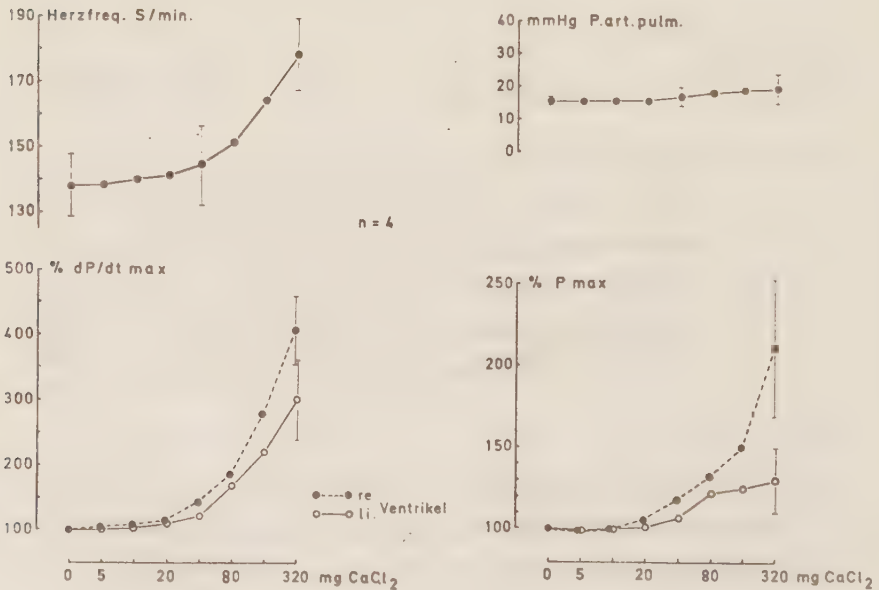


Abb. 14: Vergleich der Ca^{++} -Effekte an beiden Ventrikeln (mit Standardabweichung). Auch hier zeigt sich eine stärkere Zunahme von Ventrikeldruck und $\text{dP/dt}_{\text{max}}$ des rechten Ventrikels im Vergleich zu der des linken. Die Differenz der Maximalwerte ist sowohl für $\text{dP/dt}_{\text{max}}$ als auch für P_{max} signifikant ($p < 0,05$).

der Maximalwerte zwischen beiden Ventrikeln ist sowohl für $dP/dt_{\max}$ als auch für $P_{\max}$ signifikant ($p < 0,05$). Die Herzfrequenz wird von 133 S/min auf 178 S/min erhöht. Diese Werte werden bei der Gesamtdosis von 320 mg Ca^{++} erreicht. Dabei ist zu bemerken, daß bei keinem der 4 Herz-Lungen-Präparate die Sättigungsdosis erreicht wird. Ca^{++} -Dosen von über 320 mg führen regelmäßig zu Arrhythmien oder Herzstillstand.

Die Wirkungs-Charakteristiken der vier untersuchten Substanzen für den linken und rechten Ventrikel sind in Abbildung 15 einander gegenübergestellt.

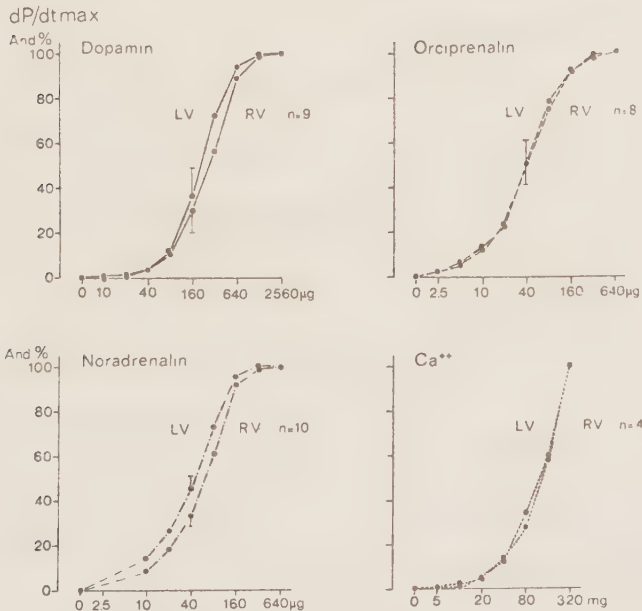


Abb. 15: Vergleich der Charakteristik der Inotropie-Zunahme im rechten und linken Ventrikel unter Dopamin, Noradrenalin, Orciprenalin und Ca^{++} . Der Maximaleffekt ist gleich 100 % gesetzt. Der Kontraktilitäts-Zuwachs (in % des Maximalwertes) erfolgt in beiden Ventrikeln gleichförmig.

Hierbei ist der Kontrollwert von $dP/dt_{\max}$ wieder gleich Null gesetzt, der Maximalwert gleich 100 %. Für Orciprenalin und Ca^{++} decken sich die Kurven beider Ventrikel vollständig. Für Dopamin und Noradrenalin ist die Kurve des rechten Ventrikels geringfügig nach rechts, also zur höheren Dosierung, verschoben. Der Unterschied ist aber nicht signifikant.

3.3. Hämodynamische Effekte von Dopamin am intakten Versuchstier

3.3.1. am wachen Hund

Abb. 16 zeigt den Effekt von Dopamin-Dauerinfusionen steigender Dosierung (2,5 bis 80 $\mu\text{g/kg/min}$) auf den Gesamtkreislauf nichtnarkotisierter Hunde. Infusionen bis 20 $\mu\text{g/kg/min}$ bleiben praktisch ohne Einfluß auf Herzfrequenz und arteriellen Mitteldruck (Aorta). Erst weitere Erhöhung der Infusionsgeschwindigkeit auf 40 und 80 $\mu\text{g/kg/min}$ führen zu einer Steigerung der Herzfrequenz um im Mittel 24 S/min (von 107 auf 131 S/min) und des arteriellen Blutdruckes von 105 auf 165 mmHg.

Dagegen steigt das mit der Thermodilutions-Methode gemessene Herz-Zeit-Volumen schon von der kleinsten Infusionsgeschwindigkeit (2,5 $\mu\text{g/kg/min}$) an dosisabhängig um maximal 41 % an. In der Kontrollperiode beträgt das Herz-Zeit-Volumen 165 ml/kg/min und erreicht bei der Dopamin-Infusion von 40 $\mu\text{g/kg/min}$ den Maximalwert von 232 ml/kg/min. Bei 80 $\mu\text{g/kg/min}$ verringert es sich wieder auf 210 ml/kg/min.

Der Zentrale Venendruck (Kontrollwert -0,8 mmHg) ändert sich mit steigender Infusionsgeschwindigkeit nur wenig. Bis zu 20 $\mu\text{g/kg/min}$ zeigt er eine leicht steigende Tendenz um maximal 1 mmHg. Auch bei höchster Infusions-Dosis fällt er nie unter den Ausgangswert ab.

Der Totale Periphere Widerstand vermindert sich bis zur Dosis von 20 $\mu\text{g/kg/min}$ dosisabhängig um 28 %. Unter den beiden höchsten Dosierungen steigt er wieder auf 125 % des Ausgangswertes.

Bei der Infusion von 40 $\mu\text{g/kg/min}$ Dopamin tritt bei allen drei Tieren Erbrechen und starker Speichelfluß auf.

DOPAMINWIRKUNG AM WACHEN HUND

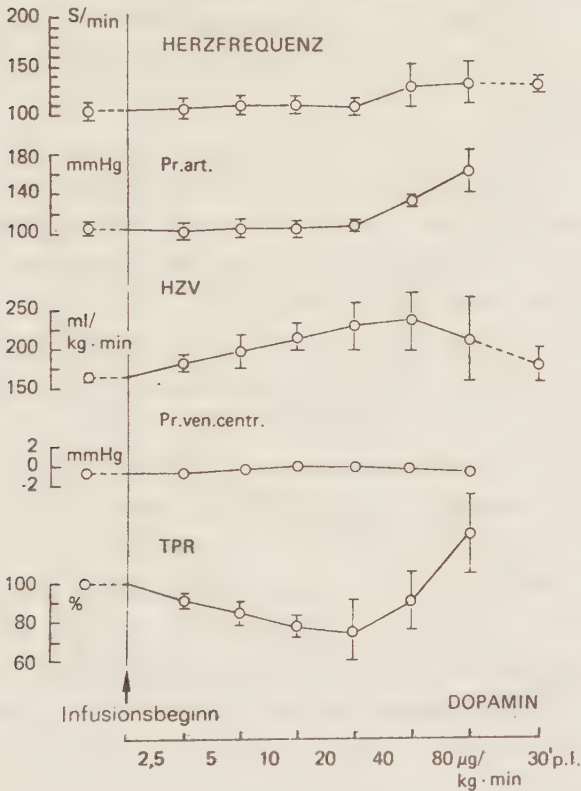


Abb. 16: Herz-Kreislauf-Wirkung von Dopamin am wachen Hund. Herzfrequenz und arterieller Blutdruck (Pr.art.) bleiben bis zur Infusionsgeschwindigkeit von 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ praktisch konstant, während das Herz-Zeit-Volumen (HZV) deutlich ansteigt und der Totale Periphere Widerstand (TPR) abnimmt. Der Zentrale Venendruck (Pr.ven.cent.) verändert sich kaum. Bei höherer Infusionsgeschwindigkeit steigen Herzfrequenz, arterieller Druck und TPR an, während das HZV sich wieder vermindert.

3.3.2. am narkotisierten Hund mit Parasympathicus-Blockade

Abb. 17 zeigt die Dopamin-Wirkung an 5 narkotisierten Hunden (Pentobarbital 25 mg/kg). Die Parasympathicus-Blockade erfolgte vor Versuchsbeginn mit 6 mg Atropin i.v. Die Ausgangsfrequenz der Herzen liegt infolgedessen bei 155 S/min, und damit höher als bei den wachen, nicht atropinisierten Hunden.

Auch unter diesen Versuchsbedingungen bleibt die Herzfrequenz bis zu einer Infusionsgeschwindigkeit von 10 µg/kg/min weitgehend konstant. Bei 20 µg/kg/min beginnt sie aber anzusteigen und erreicht bei 40 µg/kg/min einen Maximalwert von durchschnittlich 250 S/min. Dieser entspricht dem Maximalwert unter Dopamin am isolierten Herzen.

Die übrigen Meßgrößen zeigen gegenüber den am wachen Hund gewonnenen Werten keinen qualitativen Unterschied. Quantitative Unterschiede ergeben sich aber vor allem bei arteriellem Mitteldruck und Herz-Zeit-Volumen. Der arterielle Blutdruck (Ausgangswert 120 mmHg) sinkt bis zu 10 µg/kg/min Dopamin leicht ab, steigt aber ab 20 µg/kg/min stark an und erreicht bei 80 µg/kg/min den Spitzenwert von durchschnittlich 270 mmHg.

Das Herz-Zeit-Volumen steigt dosisabhängig von Anfang an bis zum Höchstwert von 280 ml/kg/min. Dieser wird bei 40 µg/kg/min erreicht. Bei weiterer Dosiserhöhung vermindert er sich wieder auf 250 ml/kg/min.

Der Zentrale Venendruck steigt von im Mittel 2 mmHg auf 4,2 mmHg bei der höchsten Dosis. Auch bei diesen Versuchen unterschreitet der Zentrale Venendruck zu keinem Zeitpunkt den Ausgangswert.

Der Totale Periphere Widerstand sinkt bis zur Dosierung von 10 µg/kg/min um 40 %, steigt dann aber wieder auf einen Wert von 115 % des Ausgangswertes an (bei 80 µg/kg/min).

Die Dopamin-Wirkung klingt im narkotisierten, atropinisierten Versuchstier schneller ab als im wachen (Abb. 16 und 17). 30 min nach Infusionsende liegt die Herzfrequenz beim wachen Tier noch immer auf dem Niveau des Maximalwertes und das Herz-Zeit-Volumen noch oberhalb des Kontrollwertes. Beim narkotisierten Versuchstier dagegen sind nach 30 min alle Meßgrößen auf den Ausgangswert zurückgekehrt oder liegen sogar leicht darunter.

DOPAMINWIRKUNG AM NARKOTISIERTEN HUND
(nach 6 mg Atropin i.v.)

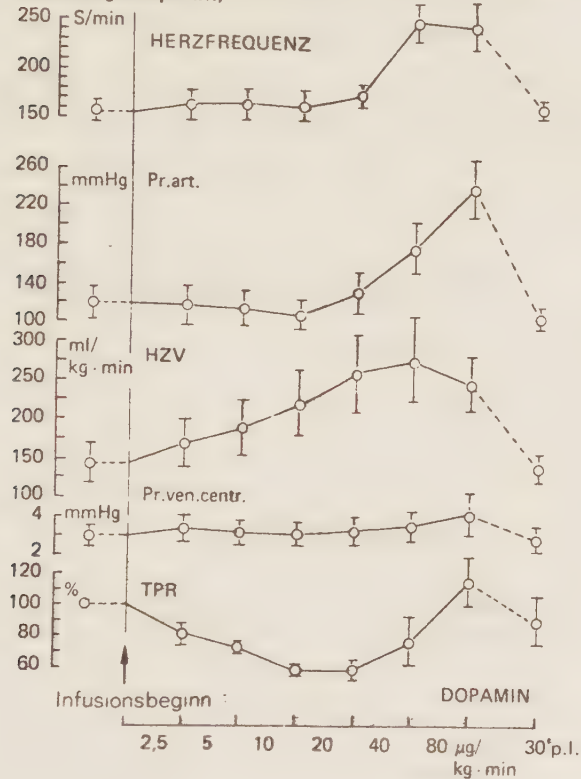


Abb. 17: Herz-Kreislauf-Wirkung von Dopamin am narkotisierten Hund mit Parasympathicus-Blockade. Im Vergleich zum wachen Hund ist hier der Anstieg von Herzfrequenz, arteriellem Druck und HZV bei den höheren Infusionsgeschwindigkeiten ausgeprägter. Auch hier bleibt der Zentrale Venendruck fast unverändert, hat aber eine leicht steigende Tendenz.

3.4. Effekte auf Blutgase und Coronarkreislauf

3.4.1. Wirkung von Dopamin, Noradrenalin und Orciprenalin auf den arteriellen Sauerstoff-Partialdruck und den Coronarkreislauf am Herz-Lungen-Präparat

Der arterielle pO_2 im Herz-Lungen-Präparat vermindert sich mit steigender Injektionsdosis unter allen drei untersuchten Substanzen. Unter Dopamin und Orciprenalin beträgt die Abnahme bei der höchsten Dosis durchschnittlich 13-14 mmHg, unter Noradrenalin 30 mmHg (Abb. 18).

WIRKUNG VON DOPAMIN, ORCIPRENALIN u. NORADRENALIN AUF pO_2 art. BEIM HERZ-LUNGEN-PRÄPARAT

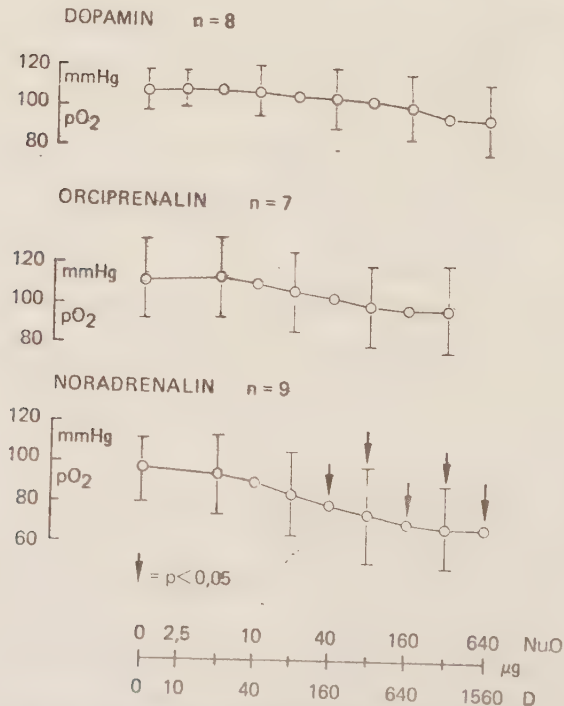


Abb. 18: Alle drei Substanzen verursachen eine Verminderung des arteriellen O_2 -Partialdruckes. Diese ist unter Dopamin und Orciprenalin etwas geringer als unter Noradrenalin.

Abbildung mit Standardabweichung (SE).

Für Noradrenalin und Dopamin wurde die Coronar-Perfusion gemessen (Abb. 19). Sie steigt unter Noradrenalin um durchschnittlich 403 %, unter Dopamin 218 %. Die Differenz ist nur für die Dosisstufen 5/20 µg bis 160/640 µg signifikant ($p < 0,025$). Die Kontrollwerte betragen 200 (Dop.) und 96 ml/min (Noradr.).

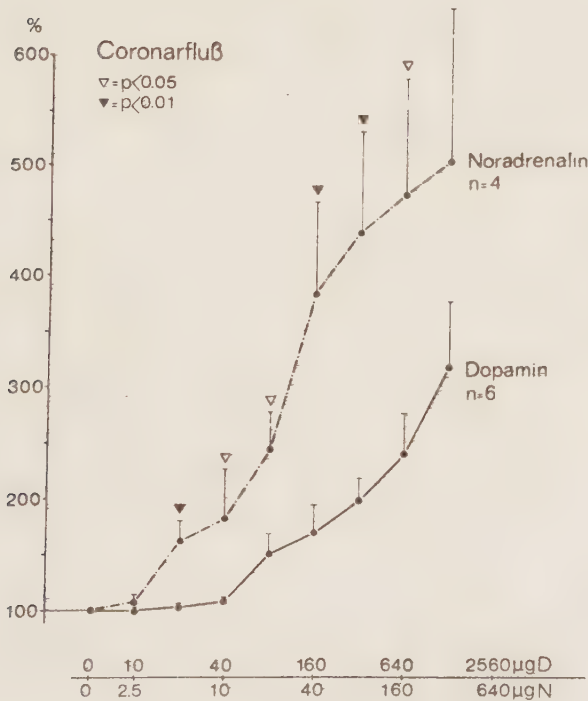


Abb. 19: Die Coronar-Perfusion im Herz-Lungen-Präparat wird durch Dopamin und Noradrenalin erhöht. Die prozentuale Zunahme ist unter Noradrenalin etwas ausgeprägter.

Der coronarvenöse pO_2 nimmt unter Dopamin und Orciprenalin um ca. 4 mmHg zu, unter Noradrenalin bleibt er nahezu unverändert (Abb. 20). Der pO_2 -Anstieg unter Dopamin und Orciprenalin ist bei der höchsten Dosis am ausgeprägtesten.

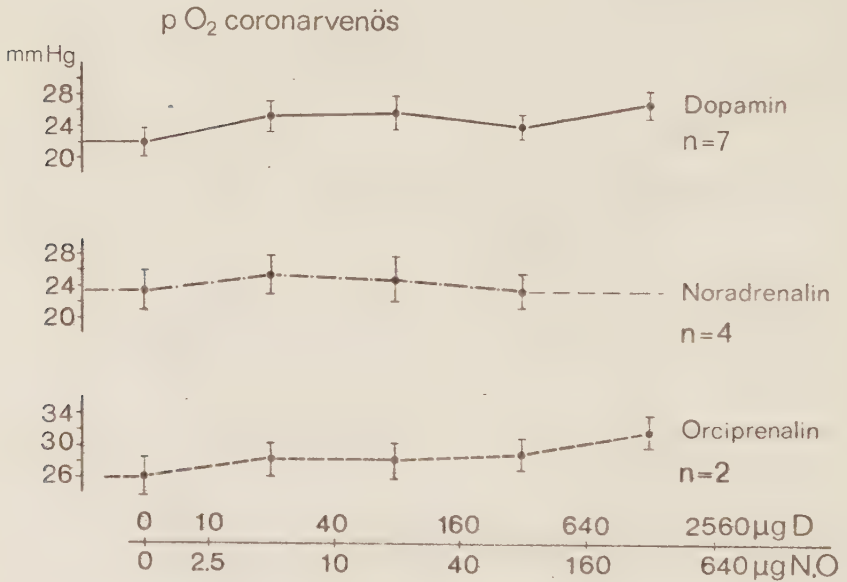


Abb. 20: Der coronarvenöse O_2 -Partialdruck der Herz-Lungen-Präparate nimmt unter allen drei Sympathicomimetica zu.

3.4.2. Effekt von Dopamin auf arteriellen pO_2 und pCO_2 am wachen und am narkotisierten Versuchstier

Auch im intakten Versuchstier sinkt der arterielle O_2 -Partialdruck unter Dopamin (Abb. 21). Mit zunehmender Infusionsgeschwindigkeit vermindert er sich im narkotisierten Hund um maximal 16,5 mmHg, im wachen Versuchstier um maximal 11 mmHg. In beiden Tiergruppen kommt es bei 2,5 $\mu\text{g/kg/min}$ zu einem O_2 -Druck-Abfall von ca. 6 mmHg. Im narkotisierten Tier zeigt sich bei Infusionsgeschwindigkeit über 20 $\mu\text{g/kg/min}$ ein weitere

res Absinken des pO_2 um ca. 10 mmHg. Dieser Effekt wird im wachen Tier nicht beobachtet. Der pO_2 nimmt hier nach dem initialen O_2 -Druck-Abfall nur noch geringfügig, um 3-4 mmHg, ab.

Der arterielle pCO_2 steigt unter Dopamin in beiden Tiergruppen an, im narkotisierten Tier dosisabhängig um maximal 10 mmHg. Im wachen Hund ist der Anstieg vor allem bei niedrigen Infusionsgeschwindigkeiten bis 10 $\mu g/kg/min$ ausgeprägt und erreicht ca. 10 mmHg. Bei höherer Dosis zeigt sich aber, im Gegensatz zum narkotisierten Tier, eine abnehmende Tendenz des pCO_2 .

**WIRKUNG VON DOPAMIN AUF pO_2 und pCO_2 (arteriell)
AM NARKOTISIERTEN HUND (nach 6 mg Atropin)**

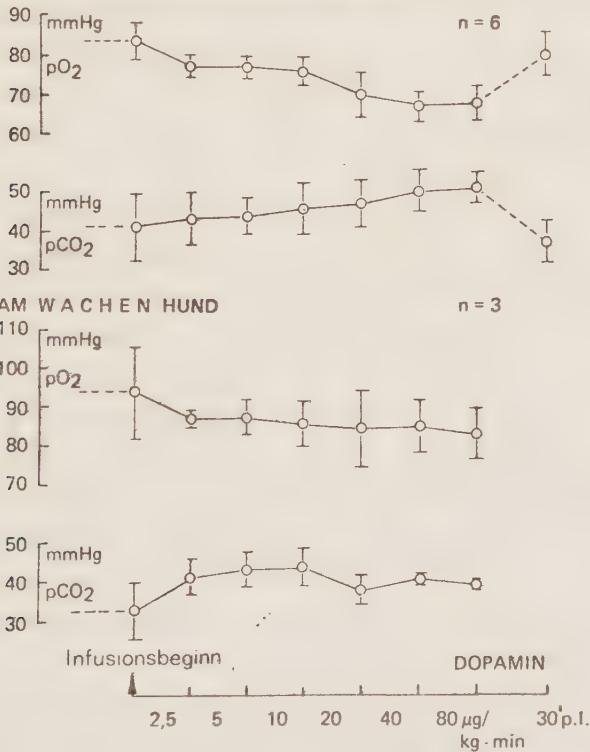


Abb. 21: Wirkung von Dopamin auf O_2 - und CO_2 -Partialdruck im intakten Tier. Sowohl im wachen als auch im narkotisierten, atropinisierten Tier nimmt der arterielle pO_2 ab, während der arterielle pCO_2 ansteigt. Diese Blutgasveränderungen sind im narkotisierten Tier bei

4. DISKUSSION

4.1. Effekt von Dopamin am Herz-Lungen-Präparat im Vergleich mit Noradrenalin und Orciprenalin und Effekt von Dopamin am intakten Tier

Vorliegende Untersuchung zeigt, in Übereinstimmung mit den Befunden anderer Untersucher, daß Dopamin eine stark positiv inotrop wirkende Substanz ist. Der mittels $dP/dt_{\max}$ beurteilte inotrope Effekt entspricht etwa dem des Noradrenalins. Die durch Dopamin, Noradrenalin und Orciprenalin bewirkten $dP/dt_{\max}$ -Steigerungen sind nicht signifikant unterschiedlich. Der Inotropie-Anstieg beträgt unter der Wirkung aller drei geprüften Sympathicomimetica im linken Ventrikel etwa 400 %, im rechten Ventrikel etwas weniger als 800 % (Abb. 2 u. 3). Die Äquivalenzdosen der drei Substanzen sind allerdings verschieden. Die maximale inotrope Wirkung wird unter Dopamin bei 1280 und 2560 μg erreicht, unter Noradrenalin und Orciprenalin jedoch schon bei den Dosen von 320 und 640 μg . Ein äquivalenter Dopamin-Effekt wird am Herzen also bei einer im Vergleich zu Noradrenalin und Orciprenalin 4 mal höheren Dosis erreicht. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Untersuchungen von HOLMES und FOWLER (1962), die eine dem Noradrenalin vergleichbare Dopamin-Wirkung erst bei 40- bis 100-fach höherer Dopamin-Dosis fanden. HOLMES und FOWLER verwendeten jedoch nur vergleichsweise niedrige Dosierungen bei ihren Experimenten (Dopamin bis 500 μg , Noradrenalin bis 5 μg). In diesen Dosisbereichen zeigt Dopamin auch in vorliegender Untersuchung einen mehr als 4 mal geringeren inotropen Effekt als Noradrenalin und Orciprenalin. Die Wirkungs-Charakteristik beider Ventrikel am Beispiel des $dP/dt_{\max}$ zeigt dies sehr deutlich (Abb. 6). Während die maximale Steigerung unter Dopamin bei der 4 mal höheren Äquivalenzdosis erreicht wird, entspricht die inotrope Äquivalenzdosis im unteren Dosisbereich etwa dem 8-fachen der Noradrenalin- bzw. Orciprenalin-Dosis.

Außerdem prüften HOLMES und FOWLER die Dopamin- und Noradrenalin-Wirkung am selben Herz-Lungen-Präparat nacheinander; die Messungen für

Noradrenalin wurden nach Abklingen der Dopamin-Wirkung vorgenommen. Möglicherweise werden die Herzen aber durch Dopamin-Vorbehandlung gegenüber Noradrenalin sensibilisiert. Im Herz-Lungen-Präparat können Sympathomimetica nicht durch Leber-Enzyme inaktiviert werden, sondern werden vorwiegend in die Granula der sympathischen Nervenendigungen aufgenommen und gespeichert. Es wäre vorstellbar, daß dopaminvorbehandelte Katecholaminspeicher bei anschließender Noradrenalin-Gabe nicht mehr in der Lage sind, genügend Noradrenalin aufzunehmen und zu inaktivieren. In Analogie zu Befunden an Herzen, deren Speicherfähigkeit durch Reserpin aufgehoben wurde (BEJRABLAYA et al. 1958, TRENDELENBURG u. GRAVENSTEIN 1958, FLEMING u. TRENDELENBURG 1961, BATTERSBY u. NEWMAN 1964), müßte dann die Noradrenalin-Empfindlichkeit der Herzen zunehmen. In den Versuchen zu vorliegender Arbeit wurde an jedem Herz-Lungen-Präparat nur jeweils eine Dosis-Wirkungs-Kurve mit einem einzigen Sympathomimeticum aufgenommen. Es hatte sich nämlich bei Vorversuchen gezeigt, daß zweite am selben Herz vorgenommene Dosis-Wirkungs-Untersuchungen nicht verwertbar waren. Es traten gehäuft Rhythmusstörungen auf, oder die Herzen waren nicht mehr suffizient (makroskopisch vergrößert, hohe Enddiastolische Drucke). Es ist auch bekannt, daß Katecholamine Schädigungen der Myocardzellen (Schwellung der Mitochondrien, Erweiterung des endoplasmatischen Retikulums, Nekrosen) verursachen können (HAUSAMEN u. POCHE 1965, SCHENK u. MOSS 1966). Untersuchungen von Katecholaminwirkungen am Herzen sollten also nur an Herzen vorgenommen werden, die zuvor noch keiner Katecholaminbelastung ausgesetzt waren.

Aufgrund seiner starken positiv inotropen Wirkung senkt Dopamin, wie auch Noradrenalin und Orciprenalin, die enddiastolischen Drucke in beiden Ventrikeln des Herz-Lungen-Präparates. Zur Beurteilung der inotropen Eigenschaft der genannten Substanzen wird in vorliegender Arbeit aber die maximale intraventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit dp/dt_{max} herangezogen. Dieser Parameter ist jedoch außer von der Kontraktilität des Herzens auch von der Vorbelastung der Ventrikel und, nach Ansicht einiger Autoren,

der Nachbelastung abhängig (MASON 1969). Die enddiastolischen Ventrikeldrucke sowie der diastolische Aortendruck müssen dementsprechend bei der Beurteilung der Kontraktilität mittels $dP/dt_{\max}$ konstant gehalten werden. Ferner geht jede Frequenzerhöhung mit einem Kontraktilitätsanstieg einher und entsprechend mit einem Anstieg von $dP/dt_{\max}$ (MASON 1969). Diese Tatsache muß berücksichtigt werden, wenn der inotrope Effekt von gleichzeitig chronotrop wirksamen Pharmaka beurteilt werden soll. Den stärksten Einfluß der genannten Größen auf $dP/dt_{\max}$ besitzt, abgesehen von der Kontraktilität, die Vorbelastung. Es wurden deshalb immer wieder Versuche unternommen, einen von dieser Größe unabhängigen Kontraktilitäts-Parameter zu finden. Das ist jedoch nicht gelungen. Alle in neuerer Zeit neben $dP/dt_{\max}$ verwendeten Parameter (z.B. $\frac{dP/dt_{\max}}{P}$, $\frac{dP/dt_{\max}}{IP}$, $t-dP/dt_{\max}$ und $t-\frac{dP/dt_{\max}}{P}$) waren ebenfalls von der Vorbelastung abhängig. Zwar sind die prozentualen Änderungen dieser Parameter bei Variation des Enddiastolischen Druckes geringer als die des $dP/dt_{\max}$, jedoch ist auch ihre Empfindlichkeit gegenüber Inotropieänderungen geringer (SCHMIDT et al. 1973). $dP/dt_{\max}$ kann demnach als geeignetster Kontraktilitäts-Parameter angesehen werden, insbesondere dann, wenn wie im Herz-Lungen-Präparat die Möglichkeit zur Konstanthaltung der Enddiastolischen Drucke besteht. Zwar ist dies bei den Experimenten zu vorliegender Arbeit trotz Erhöhung des venösen Blutspiegels bis auf 40 cm über Vorhofsebene und Öffnung der Drosselklemme am venösen Zuflußschlauch nicht vollständig gelungen. Eine beliebige weitere Höherstellung des venösen Blutspiegels bzw. weitere Öffnung der Drosselklemme ist nämlich nicht möglich, da dies zu extremer Herz-Zeit-Volumen-Steigerung mit Überlastung der Ventrikel führen würde. Außerdem könnte dann aus technischen Gründen der Anstieg des Aortendruckes nicht mehr kompensiert werden, was die Nachbelastung des linken Ventrikels kritisch verändern könnte. Der Abfall der enddiastolischen Drucke ist aber gering (im linken Ventrikel ca. 3-4 mmHg, im rechten ca. 1,5-2 mmHg, s. Abb. 2) und bei allen drei untersuchten Substanzen etwa gleich groß. Der Einfluß der enddiastolischen Drucke auf $dP/dt_{\max}$ kann hier vernachlässigt werden, soweit ein Vergleich

der Inotropie-Steigerungen durch die drei Substanzen vorgenommen wird. Die maximal erreichbaren $dP/dt_{\max}$ -Steigerungen werden aber etwas zu klein gemessen.

Der Effekt des Dopamins auf den ventrikulären Spitzendruck $P_{\max}$ beider Ventrikel unterscheidet sich bei maximal wirksamen Dosen nicht signifikant von dem des Noradrenalins und Orciprenalins. Nur bei niedrigeren Dosen besteht ein signifikanter Unterschied, was mit der anhand von $dP/dt_{\max}$ gezeigten Wirkungs-Charakteristik (Abb. 6) in Einklang steht. Die maximale Steigerung von $P_{\max}$ bewegt sich bei allen drei Substanzen in derselben Größenordnung von 200-250 % im rechten und von 40-70 % im linken Ventrikel (Abb. 4). Es ist bemerkenswert, daß die im rechten Ventrikel bei maximal wirksamen Dosen erreichten Druckwerte von ca. 100 mmHg fast so hoch sind wie im unbeeinflussten linken Ventrikel.

Ein sehr wesentlicher Befund vorliegender Untersuchung ist der, daß Dopamin am Herz-Lungen-Präparat neben dem positiv inotropen einen ausgeprägten positiv chronotropen Effekt besitzt. Dieser entspricht quantitativ demjenigen von Noradrenalin und Orciprenalin. Alle drei Sympathicomimetica steigern die Herzfrequenz bis ca. 240 Schl./min. Die chronotrope Wirkung von Dopamin ist also am Herz-Lungen-Präparat eine andere als im intakten Tier und im Menschen, wo Dopamin-Infusionen bei ausgeprägtem positiv inotropem Effekt mit Steigerung des Herz-Zeit-Volumens keinen oder einen nur sehr geringen positiv chronotropen Effekt besitzen sollen. Jedoch fanden HOLMES und FOWLER (1962) auch am Herz-Lungen-Präparat bei Dosen bis 1000 μ g einen Frequenzanstieg um nur 18 %. Bei dieser Dosis werden aber in den Experimenten zu vorliegender Arbeit bereits die genannten Endfrequenzen erreicht. Diese liegen mehr als 50 % über den Ausgangsfrequenzen (s. Abb. 1).

Der chronotrope Effekt des Dopamins setzt bei genau derselben Dosis ein wie der inotrope (s. Abb. 1, 2 u. 3). Dies ist auch unter Noradrenalin der Fall. Die Schwelle der β -Rezeptoren des Schrittmachers des Herzens und der β -Rezeptoren des Arbeitsmyocards ist also identisch. Es findet sich kein Anhalt für die Hypothese, wonach die cardialen β -Rezeptoren aufgrund funktioneller Unterschiede eine geringere Ansprechbarkeit gegenüber dem

chronotropen Effekt von Dopamin besitzen sollen (RAMDOHR et al. 1972). Es ist in diesem Zusammenhang bemerkenswert, daß der positiv chronotrope Orciprenalin-Effekt bei niedriger und mittlerer Dosierung etwas stärker zu sein scheint als der positiv inotrope und auch stärker als der positiv chronotrope Noradrenalin-Effekt. Während die Zunahme von $dP/dt_{\max}$ unter Orciprenalin bei der Dosisstufe $5/20 \mu g^{1)}$ in beiden Ventrikeln ca. 6 % des Maximalwertes erreicht hat (s. Abb. 6), beträgt der Zuwachs der Herzfrequenz hier bereits ca. 17 % der maximalen Steigerung (s. Abb. 1). Die Herzfrequenzkurve des Orciprenalins verläuft schon von niedrigen Dosisbereichen an oberhalb der Noradrenalin-Kurve, während die $dP/dt_{\max}$ - und $P_{\max}$ -Kurven hier gleich verlaufen (s. Abb. 1,2,3,4 u. 6).

Entsprechend der Zunahme von Kontraktilität und Herzfrequenz steigt im Herz-Lungen-Präparat unter allen drei geprüften Sympathicomimetica auch das Aortenstromvolumen um etwa 100 % an. Allerdings wird der Maximalwert schon bei den Dosisstufen $80/320 \mu g$ und $160/640 \mu g$ erreicht. Bei den höheren Dosen, bei denen Kontraktilität und Herzfrequenz ihr Maximum erreichen, nimmt das Aortenstromvolumen wieder ab. Der Grund hierfür ist wohl in der sich verkürzenden diastolischen Füllungszeit bei weiter steigender Herzfrequenz zu suchen. COBB et al. (1972) fanden am wachen Hund einen maximalen Anstieg des Herz-Zeit-Volumens von nur ca. 40 % unter Dopamin. Jedoch wurden diese Befunde bei durch Elektrostimulation konstant gehaltener Herzfrequenz erhoben. Die Herzfrequenz scheint also im Herz-Lungen-Präparat einen beträchtlichen Anteil an der Herz-Zeit-Volumen- bzw. Aortenstromvolumen-Steigerung zu besitzen. Zwar fanden auch HOLMES und FOWLER (1962) am Herz-Lungen-Präparat nur einen Herz-Zeit-Volumen-Anstieg von ca. 40 %, jedoch betrug die höchste Dopamindosis hier nur $250 \mu g$.

Auch in den Experimenten am wachen, intakten Versuchstier zeigt Dopamin einen ausgeprägten positiv inotropen Effekt, kenntlich am Anstieg des Herz-Zeit-Volumens (s. Abb. 16). Es steigt bereits von der kleinsten In-

1) Links jeweils die Dosis für Noradrenalin oder Orciprenalin, rechts die, auf den Maximaleffekt bezogen, 4x höhere Äquivalenzdosis von Dopamin.

fusionsgeschwindigkeit ($2,5 \mu\text{g/kg/min}$) an dosisabhängig um maximal etwa 40 % an, wobei der Maximalwert schon bei den mittleren Infusionsgeschwindigkeiten von 20 und $40 \mu\text{g/kg/min}$ erreicht wird. Im Gegensatz zum Herz-Lungen-Präparat bleiben Herzfrequenz und arterieller Mitteldruck in diesem Dosisbereich praktisch konstant. In niedriger und mittlerer Dosierung besitzt Dopamin demnach im intakten Tier einen positiv inotropen, aber keinen positiv chronotropen Effekt. Bei hohen Infusionsgeschwindigkeiten von 40 und $80 \mu\text{g/kg/min}$ ist ein solcher jedoch vorhanden. Die Herzfrequenz steigt um ca. 25 Schl./min an. Das ist aber deutlich weniger als im Herz-Lungen-Präparat. Gleichzeitig erhöht sich der arterielle Mitteldruck, während sich das Herz-Zeit-Volumen wieder verringert. Die Ursache dieser Herz-Zeit-Volumen-Verminderung ist in der nunmehr ansteigenden Nachbelastung des Herzens zu suchen. Das Verhältnis von Volumenarbeit zu Druckarbeit verschiebt sich damit zu Ungunsten der Volumenarbeit. Wie andere Untersucher zeigen konnten, wird die positiv inotrope und chronotrope Eigenschaft des Dopamins durch β_1 -Rezeptoren vermittelt. Denn alle cardialen Effekte des Dopamins können durch β -blockierende Substanzen aufgehoben werden (MCDONALD u. GOLDBERG 1963, SCHUELKE et al. 1971, COBB et al. 1972).

Die Wirkung des Dopamins auf die Kreislauf-Peripherie besteht in Vasodilatation bei niedriger und Vasokonstriktion bei hoher Dosierung. Bis zur Infusionsgeschwindigkeit von $20 \mu\text{g/kg/min}$ verringert sich der Totale Periphere Widerstand (s. Abb. 16), um bei weiterer Dosis-Erhöhung über den Ausgangswert anzusteigen. Ähnliche Ergebnisse erhielten auch COBB et al. (1972), wengleich hier der Anstieg des Totalen Peripheren Widerstandes schon bei $20 \mu\text{g/kg/min}$ erfolgte.

Die periphere vasodilatierende Eigenschaft des Dopamins ist im Bereich der Skelettmuskulatur keine direkte, etwa entsprechend einer β_2 -Rezeptoren-Stimulation; denn nur intravenöse Applikation führt zur Vasodilatation, während intraarterielle Infusion stets zur Vasokonstriktion führt (MCDONALD u. GOLDBERG 1963). Es handelt sich bei letzterer um eine α -Rezeptoren-Stimulation, denn der Effekt ist durch den α -Blocker Phenoxybenzamin blockierbar (MCDONALD u. GOLDBERG 1963, MCNAY u. GOLDBERG

1966). Der vasodilatierende Dopamin-Effekt bei i.v.-Gabe wird über das sympathische Nervensystem vermittelt. Es konnte nämlich nachgewiesen werden, daß Blockade des Ganglion stellatum oder Denervierung der betreffenden Gefäßprovinz (z.B. Versorgungsgebiet der A.femoralis) die Vasodilatation bei intravenöser Dopaminzufuhr aufhebt (MCDONALD u. GOLDBERG 1963).

Neben dieser zentral ausgelösten Vasodilatation existiert noch ein direkter vasodilatierender Dopamineffekt. Dieser beruht auf der Existenz spezifischer Dopamin-Rezeptoren, die weder durch α - noch durch β -Blocker gehemmt werden können, aber durch Haloperidol (EBLE 1964, MCNAY et al. 1965, YEH et al. 1969). Diesem kommt die Rolle eines Dopamin-Antagonisten zu. Spezifische Dopamin-Rezeptoren befinden sich in den Nieren- und Mesenterialgefäßen. In diesen Gefäßgebieten führt Dopamin auch nach α - und β -Blockade zur Vasodilatation mit Absinken des Gefäßwiderstandes.

Der zentralvenöse Druck der wachen Hunde (s. Abb. 16) ändert sich unter Dopamin praktisch nicht. Auch bei Dosen mit maximalem Herz-Zeit-Volumen-Anstieg sinkt dieser nie unter den Ausgangswert. Demgegenüber finden PAMDOHR et al. (1972) am Menschen ein geringes Absinken des zentralvenösen Druckes. Im wachen Hund steigt er dagegen sogar um durchschnittlich 1 mmHg an. Dies ist zweifellos Folge eines verstärkten venösen Rückstromes infolge Abnahme des Totalen Peripheren Widerstandes. Ein verstärkter venöser Rückstrom kann zwar über den Frank-Starling-Mechanismus zu einer Herz-Zeit-Volumen-Zunahme führen, diese wäre aber bei einem Anstieg des Zentralen Venendruckes um nur 1 mmHg gering. Der unter Dopamin schon vor dem chronotropen Effekt einsetzende Herz-Zeit-Volumen-Anstieg kann dadurch nicht erklärt werden. Dieser beruht auf einem echten positiv inotropen Effekt des Dopamins.

Bei allen wachen Versuchstieren erzeugt Dopamin konstant bei Infusionsgeschwindigkeiten von 40 $\mu\text{g/kg/min}$ und mehr erhöhten Speichelfluß und Erbrechen. Dies weist auf einen erhöhten Parasympathicustonus unter Dopamin hin. GOLDBERG et al. (1968) fanden, daß Apomorphin auf das Nieren-Gefäßbett eine Dopamin-ähnliche, durch Haloperidol hemmbare, vasodila-

tierende Wirkung ausübt. Gleichzeitig hemmt es aber die Dopamin-induzierte renale Vasodilatation. Dies spricht für einen Angriff beider Substanzen am selben Rezeptor. Möglicherweise besitzt umgekehrt das Dopamin am Hirnstamm eine dem Apomorphin ähnliche Wirkung, welche eine Parasympathicus-Aktivierung erklären würde. Die Befunde am narkotisierten, atropinisierten Hund (Abb. 17) zeigen, daß unter den beiden höchsten Infusionsgeschwindigkeiten deutliche Unterschiede zum wachen Tier bestehen. Im Gegensatz zum wachen Tier steigt im narkotisierten Hund die Herzfrequenz auf durchschnittlich 250 Schl./min an. Dieser Frequenzanstieg entspricht demjenigen im Herz-Lungen-Präparat. Auch ist der Anstieg des arteriellen Mitteldruckes und des Herz-Zeit-Volumens unter Parasympathicus-Blockade sehr viel ausgeprägter. Bei keinem der atropinisierten Hunde treten Speichelfluß und Erbrechen auf. Aus diesen Befunden geht hervor, daß Dopamin einen zentralen Parasympathicus-stimulierenden Effekt besitzt. Dieser ist auch für den im oberen Dosisbereich beim wachen Hund beobachteten nur geringen Frequenzanstieg verantwortlich. Die übrigen Befunde entsprechen denen am wachen Hund weitgehend. Auch bei völliger Parasympathicus-Blockade bleibt im unteren und mittleren Dosisbereich die Herzfrequenz bei gleichzeitiger Inotropie-Zunahme nahezu unverändert. Die Ursache dieses Phänomens bleibt aber weiterhin unklar. Es muß in diesem Fall ein bisher unbekannter peripherer Dopamineffekt diskutiert werden, der an die Existenz eines intakten Kreislaufs und/oder eines intakten peripheren autonomen Nervensystems gebunden ist. Es wurde nämlich nachgewiesen, daß auch am hirntoten Hund mit erhaltenem Kreislauf und weitgehend erhaltenem autonomen Nervensystem die Herzfrequenz unter Dopamin ($4 \mu\text{g/kg/min}$) nicht verändert wird (DOEHN et al. 1975). Es wäre denkbar, daß durch Dopamin funktionsfähige Sympathicusfasern gehemmt werden und dadurch dieses Phänomen verursacht wird. Vagusfasern kommen dafür nicht in Betracht, denn Atropin zeigt in den genannten Dopamindosierungen keine Wirkung. Ebenso wenig kommt eine direkte negativ chronotrope Dopaminwirkung am Sinusknoten in Betracht. Dies beweist der positiv chronotrope Dopamineffekt am Herz-Lungen-Präparat.

4.2. Effekte von Dopamin, Noradrenalin und Orciprenalin auf Blutgase und Coronarkreislauf

Die Veränderungen des arteriellen Sauerstoff-Partialdruckes sind am Herz-Lungen-Präparat und im intakten Tier qualitativ dieselben. Es kommt unter Dopamin zu einem pO_2 -Abfall, der am größten am Herz-Lungen-Präparat und im narkotisierten Versuchstier ist (um 15 mmHg). Parallel zum pO_2 -Abfall steigt in den intakten Tieren der arterielle CO_2 -Partialdruck um ca. 10 mmHg an. Diese Befunde entsprechen qualitativ den am herzinsuffizienten Menschen unter Dopamin gemessenen pO_2 - und pCO_2 -Veränderungen (RAMDOHR et al. 1973, HUCKAUF et al. 1975). Allerdings war hier der pCO_2 -Anstieg im Vergleich zum pO_2 -Abfall sehr viel geringer ausgeprägt. Dies führte zu der Hypothese, daß die genannten Blutgas-Veränderungen nicht auf eine vermehrte venöse Beimischung oder eine alveoläre Hypoventilation zurückgeführt werden können. Sie sollen vielmehr auf einer unter Dopamin erhöhten Perfusion zugunsten schon vorher schlecht ventilierter Alveolarbezirke beruhen. Die in vorliegender Untersuchung gewonnenen Resultate lassen darüber hinaus jedoch eine verminderte alveolare Belüftung, z.B. infolge einer Dopamin-induzierten Hemmung des bulbären Atemzentrums, möglich erscheinen. In Analogie zu den Befunden an der Niere muß auch hier an eine morphinähnliche Wirkung des Dopamins gedacht werden.

Darüber hinaus kann noch eine Eröffnung arterio-venöser Shunts der Lunge durch Dopamin diskutiert werden. Der periphere pulmonale Gefäßwiderstand nimmt unter Dopamin, wie auch unter Noradrenalin, in niedriger und mittlerer Dosierung ab (s. Abb. 15), um allerdings bei höherer Dosierung wieder anzusteigen. NADJMABADI et al. (1975) konnten jedoch einen spezifischen Einfluß des Dopamins auf das intrapulmonale Shunt-Volumen bei Untersuchungen am Menschen nicht bestätigen. Eine bei diesen Untersuchungen zwar registrierte geringe Vergrößerung des pulmonalen rechts-links-Shunts unter Dopamin korreliert nämlich mit einem prozentual etwa gleichgroßen Herz-Zeit-Volumen-Anstieg.

Der Effekt des Dopamins auf den Coronarkreislauf entspricht qualitativ dem des Noradrenalins (s. Abb. 19). Beide Substanzen erhöhen am Herz-Lun-

gen-Präparat den Coronarfluß, Dopamin jedoch in prozentual etwas geringerem Ausmaß. Dabei ist jedoch zu bedenken, daß die durchschnittlichen Ausgangswerte bei Dopamin höher liegen als unter Noradrenalin, so daß allein hierdurch der geringere prozentuale Zuwachs erklärt werden könnte. Der coronardilatierende Effekt des Dopamins konnte von anderen Untersuchern auch am intakten Tier beobachtet werden (BROOKS et al. 1969, NAYLER et al. 1971, COBB et al. 1972). Hier zeigte sich, daß über einen weiten Dosisbereich der Coronarfluß wesentlich stärker zunimmt als der coronare Perfusionsdruck. Im unteren Dosisbereich beruht die Steigerung des Coronarflusses fast ausschließlich auf einer Abnahme des Coronargefäß-Widerstandes (BROOKS et al. 1969). Zwar können auch die metabolischen Veränderungen im Myocard bei gesteigerter Arbeitsleistung (Lactat, AMP usw.) zu einer Coronargefäßdilatation führen; unter Dopamin und Noradrenalin muß aber die über β -Rezeptoren vermittelte Dilatation eine große Rolle spielen, denn die Coronardurchblutung nimmt unter diesen Stoffen stärker zu, als zur Deckung des Energiebedarfs erforderlich ist (s.u.). Die für Noradrenalin gefundenen Effekte stehen in Einklang mit den Befunden anderer Untersucher (FOLKOW et al. 1948, GOLLWITZER-MEIER u. WITZLEB 1952, FEINBERG u. KATZ 1958, DOUTHEIL et al. 1964, DOUTHEIL 1966, HIRCHE 1966, BASSENGE et al. 1967).

Der coronarvenöse O_2 -Partialdruck nimmt unter Dopamin und Orciprenalin zu, während dies unter Noradrenalin nicht so deutlich ist (s. Abb. 20). Im intakten Hund wurde aber auch unter Noradrenalin ein Anstieg des coronarvenösen pO_2 (HIRCHE 1966, SAYEN et al. 1960) bzw. eine Abnahme der $AVDO_2$ des Coronarkreislaufs (FEINBERG u. KATZ 1958) gemessen. Die coronare Blutversorgung wird unter allen drei Sympathicomimetica also offensichtlich etwas stärker erhöht, als zur Erzielung einer adäquaten O_2 -Versorgung des Myocards bei gesteigerter Herzleistung erforderlich wäre. Abb. 19 und Abb. 14 zeigen zwar, daß sich die Zunahme des Coronarflusses und der Herzleistung in derselben Größenordnung von ca. 400 % bewegen, eine coronare Luxusdurchblutung also nicht ohne weiteres zu erkennen ist. Jedoch nimmt bei den hohen Dosen die Coronardurchblutung noch weiter zu, während die Herzleistung gleichbleibt.

4.3. Die unterschiedliche inotrope Stimulierbarkeit des rechten und linken Ventrikels

Bei allen Versuchen am Herz-Lungen-Präparat zeigen die drei Sympathicomimetica am rechten Ventrikel prozentual stärkere Effekte auf die Inotropie als am linken. Die Ventrikeldrucke werden im rechten Ventrikel 4- bis 5mal so stark, $dP/dt_{\max}$ ca. 2mal so stark gesteigert wie im linken (s. Abb. 9 u. 10). Diese Relation bestünde auch, wenn die Messungen im rechten Ventrikel unter isovolumetrischen Bedingungen vorgenommen worden wären. Sie wäre lediglich etwa 10 % geringer. Wie bereits oben erwähnt, liegen die Absolutwerte für $dP/dt_{\max}$ des rechten Ventrikels unter auxotonen Kontraktionsbedingungen stets ca. 40 mmHg zu niedrig. Die %-Werte einer relativen Zunahme liegen dann stets geringfügig zu hoch.

Die unterschiedliche Nachbelastung beider Ventrikel kommt als Erklärung für die unterschiedliche Stimulierbarkeit beider Ventrikel nicht in Betracht. Druckanstiege von ca. 12-16 mmHg für den mittleren Aortendruck und ca. 6-14 mmHg für den mittleren Pulmonalisdruk haben am Herz-Lungen-Präparat keine wesentliche Auswirkung auf die Herzfunktion (SCHMIDT et al. 1973). Auch das im linken Ventrikel durchschnittlich etwas stärkere Absinken des enddiastolischen Druckes ist hierfür keine Erklärung, denn auch bei vollständiger Konstanz der enddiastolischen Drucke reagiert der rechte Ventrikel prozentual stärker als der linke (s. Abb. 11).

Dieses Phänomen ist nicht spezifisch für Sympathicomimetica, sondern tritt auch unter dem Einfluß von Ca^{++} -Ionen auf. Es beruht also offensichtlich auf einer generellen unterschiedlichen Ansprechbarkeit beider Ventrikel gegenüber inotrop wirksamen Substanzen. Der inotrope Effekt der untersuchten Substanzen setzt aber in beiden Ventrikeln bei derselben Dosis ein und erreicht auch bei derselben Dosis sein Maximum (besonders deutlich in Abb. 15). Es ist also nicht so, daß die pharmakologisch wirksamen Dosen für beide Ventrikel unterschiedlich hoch wären. Auch der auf gleich 100 % gesetzten Maximalwert gemessene prozentuale Inotropiezuwachs (Abb. 15) ist bei jeder Dosisverdoppelung in beiden Ventrikeln derselbe. Der "inotrope Reiz" der geprüften Substanzen ist also über den gesamten

Dosisbereich an beiden Ventrikeln identisch. Die Kontraktion der Myofibrillen wird durch Ca^{++} -Ionen vermittelt, welche während jeden Aktionspotentials in die Myocardzelle einströmen und eine Akto-Myosin-ATPase aktivieren. Eine Substanz wirkt dann positiv inotrop, wenn sie entweder den Ca^{++} -Einstrom in die Zelle während des Aktionspotentials erhöht, oder den Ca^{++} -Rücktransport in der elektrischen Diastole hemmt. Dadurch steigt in beiden Fällen die intracelluläre Ca^{++} -Konzentration an. Die beobachtete unterschiedliche inotrope Antwort beider Ventrikel kann z.B. durch unterschiedliche Zunahme des intracellulären Ca^{++} in beiden Ventrikeln unter dem Einfluß positiv inotrop wirkender Substanzen zustande kommen. So wurde beobachtet, daß die $^{45}\text{Ca}^{++}$ -Aufnahme des rechtsventrikulären Myocards unter Isoproterenol größer ist als die des linksventrikulären (SIGEL et al. 1975). Möglicherweise spielt dabei eine in beiden Ventrikeln unterschiedlich hohe CO_2 - bzw. H^+ -Ionen-Konzentration eine Rolle. Erhöhung des pCO_2 im Blut bzw. pH-Erniedrigung hemmen nämlich die Isoproterenol-induzierte $^{45}\text{Ca}^{++}$ -Aufnahme ins Myocard (MORGENSTERN et al. 1972, FLECKENSTEIN et al. 1974). Eine stärkere Ansäuerung des linksventrikulären Myocards im Vergleich zu dem des rechten Ventrikels wäre mit den besseren Perfusionsverhältnissen des letzteren zu erklären. Bei gleichem Perfusionsdruck herrscht im rechten Ventrikel ein geringerer intramyocardialer Druck; zudem sind hier die Diffusionsstrecken kürzer und dementsprechend der Gasaustausch intensiver. Für die stärkere inotrope Antwort des rechten Ventrikels spielen neben den genannten Faktoren möglicherweise noch Unterschiede in der Faserarchitektur zwischen rechts- und linksventrikulärem Myocard eine Rolle.

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Arbeit sind also, daß Dopamin am isolierten Herz, anders als bisher vermutet, genau so stark positiv chronotrop wirkt wie Noradrenalin und Orciprenalin. Bei 4-fach höherer Dosis besitzt es am Herz-Lungen-Präparat dieselben Eigenschaften wie Noradrenalin und

Orciprenalin. Im intakten Tier stimuliert es in höherer Dosierung das parasympathische Nervensystem. In niedriger Dosierung ist dieser Effekt nicht nachweisbar, obwohl bei steigender Inotropie die Herzfrequenz praktisch konstant bleibt. Letzteres ist möglicherweise Ausdruck einer Hemmung sympathischer Nervenfasern. Auf das bulbäre Atemzentrum hat Dopamin eine morphinähnliche, hemmende Wirkung. Gegenüber positiv inotrop wirkenden Substanzen besitzt der rechte Ventrikel des Herzens eine mehrfach größere Ansprechbarkeit als der linke.

5. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

- 1) Die chronotrope Wirkung von Dopamin, Noradrenalin und Orciprenalin ist identisch. Alle drei Substanzen steigern die Herzfrequenz auf maximal 240-250 S/min. Die äquivalente Dopamindosis beträgt dabei jedoch das 4-fache der Noradrenalin- bzw. Orciprenalindosis.
- 2) Dopamin, Noradrenalin und Orciprenalin steigern $dP/dt_{\max}$ des linken Ventrikels um ca. 350-450 %, $P_{\max}$ um ca. 40-70 %. Im rechten Ventrikel betragen die Steigerungen von $dP/dt_{\max}$ jedoch ca. 700-850 % und von $P_{\max}$ ca. 200-250 %.
- 3) Diese unterschiedliche inotrope Stimulierbarkeit von rechtem und linkem Ventrikel läßt sich auch unter Ca^{++} -Ionen und bei völliger Konstanz der Enddiastolischen Drucke nachweisen.
- 4) Das Aortenstromvolumen wird durch Dopamin, Noradrenalin und Orciprenalin gleichermaßen um ca. 90-100 % erhöht. Die Herzleistung nimmt unter Dopamin um ca. 320 %, unter Noradrenalin um ca. 220 % zu.
- 5) Dopamin und Noradrenalin senken in niedriger und mittlerer Dosierung (bis 80 bzw. 40 μg) den Lungengefäßwiderstand und steigern ihn bei höherer Dosierung.
- 6) Im wachen, intakten Hund erhöht Dopamin das Herz-Zeit-Volumen bei zunächst konstanter Herzfrequenz und gleichbleibendem arteriellen Mitteldruck. Erst bei hohen Infusionsgeschwindigkeiten (von mehr als 20 $\mu g/kg/min$) steigen letztere an. Der Totale Periphere Widerstand nimmt bei niedrigen Infusionsgeschwindigkeiten ab, bei hohen dagegen zu. Der Zentrale Venendruck bleibt unverändert. Bei hohen Infusionsgeschwindigkeiten treten regelmäßig starker Speichelfluß und Erbrechen auf. Dies muß als Folge einer zentralen Parasympathikus-Aktivierung durch Dopamin angesehen werden.

- 7) Im narkotisierten Hund mit Parasympathicus-Blockade werden qualitativ dieselben Veränderungen unter Dopamin beobachtet wie im wachen. Jedoch ist der Anstieg von Herz-Zeit-Volumen, Herzfrequenz und arteriellem Mitteldruck im oberen Dosisbereich sehr viel ausgeprägter und entspricht dem am Herz-Lungen-Präparat. Speichelfluß und Erbrechen treten nicht auf.
- 8) Unter Dopamin nimmt der arterielle pO_2 sowohl im Herz-Lungen-Präparat als auch im intakten Tier um ca. 10-15 mmHg ab. Der arterielle pCO_2 steigt demgegenüber im intakten Tier um ca. 10 mmHg an. Diese Blutgasveränderungen sprechen für einen atemdepressiven Effekt des Dopamins.
- 9) Die Coronar-Perfusion der Herz-Lungen-Präparate wird durch Dopamin um ca. 220 %, durch Noradrenalin um ca. 400 % erhöht. Der coronarvenöse pO_2 nimmt unter beiden Substanzen um ca. 4 mmHg zu.

6. ANHANG

- 1) Die arithmetischen Mittelwerte in vorliegender Arbeit errechnen sich nach der Formel

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i$$

- 2) Die Standardabweichung des Mittelwertes (standard error of the mean = SEM) ergibt sich aus der Standardabweichung s (mittlere quadratische Abweichung der Grundgesamtheit nach der Formel $SEM = \frac{s}{\sqrt{N}}$

$$\text{mit } s = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}$$

- 3) Signifikanzen werden nach STUDENT's t-Test mittels der Testgröße T bestimmt. Nach Errechnen von T wird die Irrtumswahrscheinlichkeit p mittels Tabellen von Ciba-Geigy bestimmt.

Bei Vergleichen von rechtem und linkem Ventrikel handelt es sich jeweils um die Differenz zweier Mittelwerte aus verbundenen Stichproben.

T ergibt sich in diesem Fall aus der Formel

$$T = \frac{\bar{d}}{s_d} \sqrt{N-1}$$

wobei $\bar{d}$ die Differenz der Mittelwerte der beiden Meßreihen und s_d die Standardabweichung der Differenz dieser Reihen ist.

Bei Vergleichen zwischen den einzelnen untersuchten Substanzen handelt es sich jeweils um Differenzen zweier Mittelwerte aus unverbundenen Stichproben. T errechnet sich in diesem Fall nach der Formel

$$T = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{(N_1-1)s_1^2 + (N_2-1)s_2^2}{N_1 + N_2 - 2} \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} \right)}}$$

7. LITERATUR

- Ahlquist, R.P.: A Study of Adrenotropic Receptors. *Amer.J.Physiol.* 153, 586-600 (1948).
- Baron, G.D., Speden, R.N., Bohr, D.F.: Beta-Adrenergic Receptors in Coronary and Skeletal Muscle Arteries. *Amer.J.Physiol.* 223, 878-881 (1972).
- Bassenge, E., Walter, P., Doutheil, U.: Wirkungsumkehr der adrenergischen Coronargefäßreaktion in Abhängigkeit vom Coronargefäßtonus. *Pflügers Archiv* 297, 146-155 (1967).
- Battersby, E.J., Newman, E.V.: Chronotropic Effects of Norepinephrine and Tyramine: A System Response Analysis. *Circulation Res.* 15, 112-123 (1964).
- Bejrablaja, D., Burn, J.H., Walker, J.M.: The Action of Sympathicomimetic Amines on Heart Rate in Relation of the Effect of Reserpine. *Brit. J. Pharmacol. Chemotherap.* 13, 461-466 (1958).
- Black, W.L., Rolett, E.L.: Dopamine-Induced Alterations in Left Ventricular Performance. *Circulation Res.* 19, 71-79 (1966).
- Blaschko, H.: Development of Current Concepts of Catecholamine Formation. *Pharmacol. Rev.* 11, 307 (1959).
- Blaschko, H.: Specific Action of L-Dopa Decarboxylase. *J. Physiol.* 96, 50 (Proceedings) (1939).
- Brooks, H.L., Stein, P.D., Matson, J.L., Hyland, J.W.: Dopamine-Induced Alterations in Coronary Hemodynamics in Dogs. *Circulation Res.* 24, 699-704 (1969).
- Chidsey, Ch.A., Kaiser, G.A., Braunwald, E.: Biosynthesis of Norepinephrine in Isolated Canine Heart. *Science*, 139, 828-829 (1963).
- Cobb, F.R., McHale, P.A., Bache, R.J., Greenfield, J.C.: Coronary and Systemic Hemodynamic Effects of Dopamine in the Awake Dog. *Amer.J.Physiol.* 222, 1355-1360 (1972).
- Doehn, M., Rüdiger, W., Bleese, N., Jungck, E.: Die Wirkung von Dopamin auf die Hämodynamik am Kreislaufmodell des hirntoten Hundes. In: Dopamin (Hrsg. R. Schröder), F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1975), S. 233-239.
- McDonald, R.H., Goldberg, L.J.: Analysis of the Cardiovascular Effects of Dopamin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 140, 60-66 (1963).

- Doutheil, U., ten Bruggencate, H.G., Kramer, K.: Coronarvasomotorik unter I-Noradrenalin und Isopropylnoradrenalin nach Blockierung der adrenergischen beta-Rezeptoren durch Nethalide. *Pflügers Archiv* 281, 181-190 (1964).
- Doutheil, U.: Wirkung von Brenzcatechinaminen auf die Coronardurchblutung an asystolischen Hundeherzen. *Pflügers Archiv* 287, 111-123 (1966).
- Eble, J.N.: Proposed Mechanism for the Depressor Effect of Dopamine in the Anesthetized Dog. *J. pharmacol. Exp. Ther.* 145, 64-70 (1964).
- Euler, U.S. v.: Noradrenalin als Nebennieren- und Sympathicushormon. *Dtsch. Med. Wschr.* 75, 1675-1678 (1950).
- Feinberg, H., Katz, L.N.: Effect of Catecholamines, I-Epinephrine and I-Norepinephrine on Coronary Flow and Oxygen Metabolism of the Myocardium. *Amer. J. Physiol.* 193, 151-156 (1958).
- Fleckenstein, A., Janke, J., Döring, H.J., Leder, O.: Myocardial Fiber Necrosis Due to Intracellular Ca Overload - a New Principle in Cardiac Pathophysiology. In: *Myocardial Biology, Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism*, Vol.4, 563-579. Baltimore-London-Tokyo: University Park Press 1974.
- Fleming, W.W., Trendelenburg, U.: The Development of Supersensitivity to Norepinephrine After Pretreatment with Reserpine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 133, 41-51 (1961).
- Folkow, B., Frost, J., Unväs, B.: Action of Acetylcholine, Adrenaline and Noradrenaline on the Coronary Blood Flow of the Dog. *Acta Phys. Scand* 17, 201-205 (1948).
- Goldberg, L.I., Bloodwell, R.D., Braunwald, E., Morrow, A.G.: The Direct Effect of Norepinephrine, Epinephrine and Methoxamine on Myocardial Contractile Force in Man. *Circulation* 22, 1125-1132 (1960).
- Goldberg, L.I., Sonnevile, P.F., McNay, J.L.: An Investigation of the Structural Requirements for Dopamin-Like Renal Vasodilatation: Phenylethylamine and Apomorphine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 163, 188-197 (1968).
- Gollwitzer-Meier, Kl., Witzleb, E.: Die Wirkung von I-Noradrenalin auf die Energetik und die Dynamik des Warmblüterherzens. *Pflügers Archiv* 255, 469-475 (1952).
- Hausamen, T.-U., Poche, R.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Wirkung von Alupent^R auf die Ultrastruktur des Herzmuskels der Ratte. *Virchows Archiv* 339, 225-233 (1965).

- Hirche, H.j.: Die Wirkung von Isoproterenol, Adrenalin, Noradrenalin und Adenosin auf die Durchblutung und den O_2 -Verbrauch des Herzmuskels vor und nach der Blockierung der β -Rezeptoren. *Pflügers Archiv* 288, 162-183 (1966).
- Holmes, J.C., Fowler, N.O.: Direct Cardiac Effects of Dopamine, *Circulation Res.* 10, 68-72 (1962).
- Hoppe, H., Schmidt, H.D., Seitz, E.: The Maximal Pressure Rise Velocity in the Right Ventricle of Isolated Canine Hearts in Isovolumic and Auxotonic Systole under Various Hemodynamic and Inotropic Conditions. *In Druck*.
- Horwitz, D., Fox, S.M., Goldberg, L.I.: Effects of Dopamine in Man. *Circulation Res.* 10, 237-243 (1962).
- Huckauf, H., Ramdohr, B., Schröder, R.: Dopamininduzierte arterielle Hypoxie. In: Dopamin (Hrsg. R. Schröder, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1975), 129-134.
- Kako, K., Kräyenbühl, H.P., Lüthy, E., Hegglin, R.: Cardiovascular Effects of Catecholamines in Dogs before and after Beta-Adrenergic Blockade. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharmak.* 246, 297-308 (1963).
- Mason, D.T.: Usefulness and Limitations of the Rate of Rise of Intraventricular Pressure (dp/dt) in the Evaluation of Myocardial Contractility in Man. *Amer. J. Cardiol.* 23, 516-527 (1969).
- Morgenstern, C., Arnold, G., Höltjes, K., Lochner, W., Oswald, S.: Die Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel als Maß für die Kontraktilität unter verschiedenen hamodynamischen Bedingungen. *Pflügers Archiv* 315, 173-186 (1970).
- Morgenstern, M., Noack, E., Köhler, E.: The Effects of Isoprenaline and Tyramine on the 45 Calcium Uptake, the Total Calcium Content and the Contraction Force of Isolated Guinea-Pig Atria in Dependence on Different Extracellular Hydrogen Ion Concentrations. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak.* 274, 125-137 (1972).
- Moss, A.J., Vittands, I., Schenk, E.A.: Cardiovascular Effects of Sustained Norepinephrine Infusions. I. Hemodynamics. *Circulation Res.* 18, 596-604 (1966).
- Nadjmabadi, M.H., Lennartz, H., Purschke, R., Bircks, W., Baum, H., Tarbiat, S.: Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von Dopamin bzw. Orciprenalin auf Herz- und Nierenfunktion nach kardiochirurgischen Eingriffen. In: Dopamin (Hrsg. R. Schröder), F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1975), 81-89.

- McNay, J.L., McDonald, R.H., Goldberg, L.I.: Direct Renal Vasodilatation Produced by Dopamine in the Dog. *Circulation Res.* 16, 510-517 (1965).
- McNay, J.L., Goldberg, L.I.: Hemodynamic Effects of Dopamine in the Dog Before and After Alpha Adrenergic Blockade. *Circulation Res.* 18, (Suppl.1), 110-118 (1966).
- Nayler, W.G., McInnes, J.S., Carson, V., Lowe, T.E.: Effects of Dopamine on Coronary Vascular Resistance and Myocardial Function. *Cardio-vasc. Res.* 5, 161-168 (1971).
- Ramdohr, B., Biamino, G., Warda, H., Schröder, R.: Vergleichende Untersuchung über die Wirkung von Dopamin und Orciprenalin am gesunden Menschen: Einfluß auf Hämodynamik und Herzkontraktilität. *Zeitschr. f. Kreislaufforschung* 61, 326-339 (1972).
- Ramdohr, B., Schüren, K.P., Biamino, G., Schröder, R.: Der Einfluß von Dopamin auf Hämodynamik und Nierenfunktion bei der schweren Herzinsuffizienz des Menschen. *Klin. Wschr.* 51, 549-556 (1973).
- Rolett, E.L., Black, W.L.: Comparison of the Chronotropic Action of Dopamine and Norepinephrine Infused Directly into the Sinus Node Artery. *Circulation* 34 (Suppl.3), 200 (1966).
- Sayen, J.J., Katcher, A.H., Sheldon, W.F., Gilbert, C.M.jr.: The Effect of Levarterenol on Polarographic Myocardial Oxygen, the Epicardial Electrocardiogram and Contraction in Nonischemic Dog Hearts and Experimental Acute Regional Ischemia. *Circulation Res.* 8, 109-128 (1960).
- Schenk, E.A., Moss, A.J.: Cardiovascular Effects of Sustained Norepinephrine infusions. II.Morphologie. *Circulation Res.* 18, 605-615 (1966).
- Schmidt, H.D., Hoppe, H., Schneider, W.: Usefulness of some Pressure Velocity Parameters for Evaluation of Left Ventricular Contractility. *Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschung* 39, 151-156 (1973).
- Schuelke, D.M., Mark, A.L., Schmid, P.G., Eckstein, J.W.: Coronary Vasodilatation Produced by Dopamine After Adrenergic Blockade. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 176, 320-327 (1971).
- Sigel, H., Janke, J., Fleckenstein, A.: Restriction of Isoproterenol-Induced Myocardial Ca Uptake and Necrotization in Rats by a New Ca-Antagonistic Compound (Ethyl-4-(3,4,5-Trimethoxycinnamoyl) Piperazinyl Acetate (Vascoril)). In: Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism, Vol. 6, 121-126. Baltimore: University Park Press 1975.

- Thoenen, H., Haefely, W., Gey, K.F., Huerlimann, A.: Quantitative Aspects of the Replacement of Norepinephrine by Dopamine as a Sympathetic Transmitter After Inhibition of Dopamine-Beta-Hydroxylase by Disulfiram. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 156, 246-251 (1967).
- Trendelenburg, U., Gravenstein, J.S.: Effect of Reserpine Pretreatment on Stimulation of the Accelerans Nerve of the Dog. *Science (N.Y.)* 128, 901-902 (1958).
- Waud, D.R., Krayer, O.: The Rate-Increasing Effect of Epinephrine and Norepinephrine and its Modification by Experimental Time in the Isolated Heart of Normal and Reserpine-Pretreated Dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 128, 352-357 (1960).
- West, Th.C., Rushmer, R.F.: Comparative Effects of Epinephrine and Levarterenol (l-Norepinephrine) on Left Ventricular Performance in Conscious and Anesthetized Dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 120, 361-370 (1957).
- Westfall, D.P., Fleming, W.W.: Sensitivity Changes in the Dog Heart to Norepinephrine, Calcium and Aminophylline Resulting from Pretreatment with Reserpine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 159, 98-106 (1968).
- Wintroub, B.U., Schroeder, J.G., Schroll, M., Robinson, S.L., Harrison, D.C.: Hemodynamic Response to Dopamine in Experimental Myocardial Infarction. *Amer. J. Physiol.* 217, 1716-1720 (1969).
- Yeh, B.K., McNay, J.L., Goldberg, L.I.: Attenuation of Dopamine Renal and Mesenteric Vasodilatation by Haloperidol: Evidence for a Specific Receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 168, 303-309 (1969).
- Yurchak, P.M., Rolett, E.L., Cohen, L.S., Gorlin, R.: Effects of Norepinephrine on Coronary Circulation in Man. *Circulation* 30, 180-187 (1964).

Tabellarischer Lebenslauf

geboren am 23.9.1949 in Stuttgart-Bad Cannstatt als Sohn von Ilse und Waldemar Heidenreich.

Schulbildung:

1956 - 1960	Grundschule in Spiegelberg/Württ.
1960 - 1962	mathematisch-naturwissenschaftliches Gymnasium Backnang/Württ.
1962	Umzug nach Bayreuth und Besuch des dortigen Graf-Münster-Gymnasiums, mathematisch-naturwissenschaftlicher Zweig
1969	Abitur an diesem Gymnasium

Studium:

1969	Aufnahme des Medizin-Studiums im Winter-Semester der Freien Universität Berlin
Aug. 1970	Naturwissenschaftliche Vorprüfung an der FU Bln.
März 1972	Ärztliche Vorprüfung an der FU Bln.
Aug. 1975	Abschluß der Ärztlichen Prüfung an der FU Bln.

Praktika und sonstige Tätigkeiten im medizinischen Bereich:

Dez. 1969 und Febr. - April 1970	Krankenpflege-Praktikum am Versorgungs-Krankenhaus Bayreuth
Sept. 1973	Famulaturen: an der Chirurgischen Abteilung des Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
Febr./März und Sept. 1974	an der Abteilung für Innere Medizin des Städt. Humboldt-Krankenhauses Berlin
1972 - 1975	Tätigkeit als Tutor am Physiologischen Institut der FU Bln. und Beginn der Doktorarbeit

Tätigkeit als Medizinal-Assistent:

Sept. - Dez. 1975	an der Medizinischen Klinik des Klinikums Steglitz der FU Bln.
Febr. - Mai 1976	an der Chirurgischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Berlin-Wilmersdorf

Dissertationsdruck Fred Höpfner
Pestalozzistr. 106 (Ecke Bleibtreustr.) 1 Berlin 12



312 88 85

313 81 98